

Matthias M. Weber Klaus G. Parhofer (Hrsg.)

Therapie-Handbuch Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel

DAS WICHTIGSTE FÜR KLINIK UND PRAXIS



Leseprobe

Inhaltsverzeichnis

ENDOKRINOLOGIE

I Hypothalamus und Hypophyse

1	Hypophysentumoren	4
	Heiner Mönig	
1.1	Einführung	4
1.2	Hormoninaktive Hypophysenadenome	7
1.3	TSH-produzierendes Hypophysenadenom (TSHom)	8
1.4	ACTH-produzierendes Hypophysenadenom (Morbus Cushing)	9
1.5	LH/FSH-produzierendes Hypophysenadenom (Gonadotropinom)	9
1.6	GH-produzierendes Hypophysenadenom (Akromegalie)	10
2	Akromegalie	12
	Heiner Mönig	
2.1	Diagnostik	13
2.2	Therapie	14
3	Wachstumsstörungen	19
	Sarah Lignitz und Corinna Grasemann	
3.1	Einleitung	19
3.2	Kleinwuchs	21
3.3	Diagnostik bei Wachstumsstörungen	22
3.4	Therapie bei Wachstumshormonmangel und Kleinwuchs	23
4	Prolaktinom	26
	Heiner Mönig	
4.1	Diagnostik	26
4.2	Therapie	27
5	Hypophysenvorderlappeninsuffizienz	30
	Birgit Harbeck	
5.1	Klassifikation und Prognose	30
5.2	Klinik und Diagnostik	31
5.3	Therapie	31
6	Erkrankungen des antidiuretischen Hormons (Vasopressin)	33
	Julia Beck und Mirjam Christ-Crain	
6.1	Vasopressin-Mangel	33
6.2	Hyponatriämie	37
6.3	Syndrom der inadäquaten Antidiurese (SIAD)	39

II Schilddrüse und Nebenschilddrüse

7	Hyperthyreose	42
	Sara Nabavi und George J. Kahaly	
7.1	Vorkommen	43
7.2	Diagnostik	43
7.3	Therapie	43
7.4	Therapie in Schwangerschaft und Stillzeit	47
7.5	Therapie bei Kindern und Jugendlichen	48
7.6	Subklinische Hyperthyreose	50
7.7	Therapie der thyreotoxischen Krise	50
7.8	Morbus Basedow	50
7.9	Endokrine Orbitopathie	52
7.10	Autonomie	57
7.11	Ätiologie und Pathophysiologie	57
7.12	Diagnostik	57
7.13	Therapie	58
8	Hypothyreose	62
	Sara Nabavi und George J. Kahaly	
8.1	Prävalenz und Ätiologie	63
8.2	Pathophysiologie	63
8.3	Symptome und klinisches Bild der Hypothyreose	64
8.4	Diagnostik	64
8.5	Therapie	65
8.6	Subklinische Hypothyreose	67
8.7	Hypothyreose in der Schwangerschaft	68
8.8	Myxödem-Koma	69
8.9	Hashimoto-Thyreoiditis	69
8.10	Andere Thyreoiditiden	71
8.11	Polyglanduläres Autoimmunsyndrom	73
9	Amiodaroninduzierte Schilddrüsenfunktionsstörungen	80
	Sara Nabavi und George J. Kahaly	
9.1	Prävalenz und prädisponierende Faktoren	80
9.2	Pharmakologie und molekulare Wirkung	80
9.3	Diagnostik	81
9.4	Therapie	81
9.5	Neben- und Wechselwirkungen	83
10	Schilddrüsenknoten	85
	Jörg Bojunga und Oya Güngöze	
10.1	Definition	85
10.2	Epidemiologie	85
10.3	Ätiologie und Pathogenese	85
10.4	Klinik und Symptomatik	86
10.5	Diagnostik	86

10.6	Therapieempfehlungen	87	17	Adrenogenitales Syndrom (AGS) und Hirsutismus.	136
10.7	Nachsorge, Verlauf und Prognose	88		Orsela Dervishi und Nicole Reisch	
11	Maligne Schilddrüsentumoren	89	17.1	Adrenogenitales Syndrom (AGS)	136
	Viktoria F. Koehler und Jörg Bojunga		17.2	Hirsutismus	138
11.1	Einteilung, Definition und Epidemiologie	90	18	Phäochromozytome und Paragangliome	142
11.2	Histologische Einteilung und Stadieneinteilung	90		Christian Fottner, Esther Maria Mettler und Matthias M. Weber	
11.3	Klinisches Bild	92	18.1	Pathophysiologie, Epidemiologie und Genetik.	142
11.4	Präoperative Diagnostik	92	18.2	Klinik	144
11.5	Multimodale Therapie	94	18.3	Diagnostik	145
12	Primärer Hyperparathyreoidismus	101	18.4	Therapie	146
	Stephan Scharla		18.5	Nachsorge und Prognose	148
12.1	Klassifikation und Prognose	101			
12.2	Klinik und Diagnostik	102	IV	Knochenstoffwechsel und Kalziumregulation	
12.3	Therapie	103	19	Osteomalazie	152
13	Primärer Hypoparathyreoidismus	106		Stephan Scharla	
	Stephan Scharla		19.1	Klassifikation	152
13.1	Klassifikation und Prognose	106	19.2	Klinik und Diagnostik	155
13.2	Klinik und Diagnostik	107	19.3	Differenzialdiagnostik	157
13.3	Therapie	108	19.4	Therapie der Osteomalazie bei Vitamin-D-Mangel	157
13.4	Nachsorge	109	19.5	Nachsorge	158
III	Nebenniere		20	Phosphopenische Rachitisformen	160
14	Cushing-Syndrom	112		Stephan Scharla	
	Ulrich Dischinger		20.1	Klassifikation	160
14.1	Definitionen und Pathophysiologie	112	20.2	Klinik und Diagnostik	161
14.2	Klinik	113	20.3	Differenzialdiagnostik	162
14.3	Diagnostik	113	20.4	Therapie der hypophosphatämischen Rachitis	162
14.4	Therapie	116	20.5	Nachsorge	162
15	Primärer Hyperaldosteronismus	119	21	Osteoporose	164
	Heiner Mönig			Stephan Scharla	
15.1	Vorbemerkungen	120	21.1	Klassifikation	164
15.2	Pathophysiologie	120	21.2	Klinik und Diagnostik	165
15.3	Präanalytik	121	21.3	Differenzialdiagnostik	168
15.4	Differenzialdiagnose	123	21.4	Therapie	168
15.5	Diagnostik und Therapie des PHA in der Schwangerschaft	127	21.5	Nachsorge	176
15.6	Neue Entwicklungen (Stand Mai 2026)	128	22	Morbus Paget des Skeletts	179
16	Nebenniereninsuffizienz	130		Stephan Scharla	
	Irina Chifu und Stefanie Hahner		22.1	Einführung	179
16.1	Definition und Basisinformationen	131	22.2	Klinik und Diagnostik	180
16.2	Primäre Nebenniereninsuffizienz	131	22.3	Differenzialdiagnostik	182
16.3	Sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz	131	22.4	Therapie	182
16.4	Klinik und Diagnostik	131			
16.5	Therapie	132			

V	Geschlechtsorgane	VI	Weitere endokrinologische Erkrankungen
23	Männliche Gonaden 186 Kathrin H. Popp, Anastasia Athanasoulia-Kaspar, Günter K. Stalla, Benedikt Höh und Luis A. Kluth	26	Gastroentero-pankreatische neuroendokrine Neoplasien (GEP-NEN) 250 Christian Fottner, Julia I. Staubitz, Thomas J. Musholt und Matthias M. Weber
23.1	Anatomie des Hodens 188 Kathrin H. Popp, Anastasia Athanasoulia-Kaspar und Günter K. Stalla	26.1	Klassifikation und Prognose. 251
23.2	Männlicher Hypogonadismus 190 Kathrin H. Popp, Anastasia Athanasoulia-Kaspar und Günter K. Stalla	26.2	Klinik und Diagnostik. 251
23.3	Infertilität des Mannes 200 Kathrin H. Popp, Anastasia Athanasoulia-Kaspar und Günter K. Stalla	26.3	Therapie. 252
23.4	Gynäkomastie 205 Kathrin H. Popp, Anastasia Athanasoulia-Kaspar und Günter K. Stalla	27	Multiple endokrine Neoplasie (MEN) 264 Harald Lahner und Dagmar Führer-Sakel
23.5	Erektile Dysfunktion 208 Kathrin H. Popp, Anastasia Athanasoulia-Kaspar und Günter K. Stalla	27.1	Multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN1) 264
23.6	Hodentumoren 212 Benedikt Höh und Luis A. Kluth	27.2	Multiple endokrine Neoplasie Typ 2 (MEN2) 267
23.7	Glossar 218	28	Polyglanduläres Autoimmunsyndrom 270 Sara Nabavi und George J. Kahaly
24	Weibliche Gonaden 223 Antonia Stührenberg, Jens Stepan und Vanadin Seifert-Klauss	28.1	Vorbemerkung. 270
24.1	Zyklusstörungen und Infertilität 225 Jens Stepan und Vanadin Seifert-Klauss	28.2	Juveniles polyglanduläres Autoimmun- syndrom (APS I) 271
24.2	Polyzystisches Ovarsyndrom (PCOS)/Polyendokrines metabolisches Ovarsyndrom (PMOS) 229 Antonia Stührenberg und Vanadin Seifert-Klauss	28.3	Adultes polyglanduläres Autoimmun- syndrom (APS II–IV) 272
24.3	Hirsutismus und Alopezie 232 Vanadin Seifert-Klauss	28.4	Gastrointestinale Symptomatik und Komorbiditäten bei polyglandulären Autoimmunsyndromen. 274
24.4	Peri- und Postmenopause (Klimakterium) 234 Antonia Stührenberg und Vanadin Seifert-Klauss	28.5	APS in der Familienanamnese 274
25	Geschlechtsinkongruenz 243 Jörg Bojunga	29	Autoimmunvermittelte Endokrinopathien bei Tumorimmuntherapie 276 Dominik Soll und Knut Mai
25.1	Definitionen 244	29.1	Vorbemerkung. 276
25.2	Epidemiologie 244	29.2	Thyreopathie 277
25.3	Ätiologie und Pathogenese 244	29.3	Hypophysitis. 278
25.4	Klinik und Symptomatik 244	29.4	Diabetes mellitus 279
25.5	Diagnostik und prätherapeutische Untersuchungen. 244	29.5	Primäre Nebennierenrindeninsuffizienz 279
25.6	Differenzialdiagnosen 245	29.6	Hypoparathyreoidismus 279
25.7	Therapie 245		
25.8	Gynäkologische und urologische Betreuung 247		
			DIABETOLOGIE UND STOFFWECHSEL
		VII	Diabetes mellitus
		30	Diabetes mellitus Typ 1 284 Robert Ritzel
		30.1	Epidemiologie und Pathophysiologie 284
		30.2	Diagnostik 285
		30.3	Therapie. 286
		30.4	Fazit. 288

31	Diabetes mellitus Typ 2	289	36.4	Indikationen und gewichtssenkende Therapiemaßnahmen	356
	Andreas Birkenfeld und Norbert Stefan				
31.1	Epidemiologie des Typ-2-Diabetes	289	36.5	Chirurgische Aspekte	361
31.2	Pathophysiologie des Typ-2-Diabetes	290		Lena Seidemann und Arne Dietrich	
31.3	Allgemeine Therapieprinzipien der Behandlung des Typ-2-Diabetes	292	37	Fettstoffwechselstörungen	367
31.4	Basistherapie	293		Klaus Parhofer	
31.5	Pharmakotherapie	295	37.1	Einleitung	368
31.6	Spezielle Komorbiditäten	303	37.2	Diagnostik	368
			37.3	Einteilung von Fettstoffwechselstörungen	368
32	Gestationsdiabetes	305	37.4	Fettstoffwechselstörung und kardiovaskuläre Erkrankungen	369
	Ute Margaretha Schäfer-Graf und Klaus Parhofer		37.5	Zielwerte	370
32.1	Definition	305	37.6	Therapieansätze	371
32.2	Epidemiologie	305	37.7	Therapiestrategien	374
32.3	Screening auf Gestationsdiabetes	306			
32.4	Therapie	307	38	Hyperurikämie und Gicht	378
				Anne-Kathrin Tausche und Monika Reuß-Borst	
33	Aktuelle Diabetes-Technologien	309	38.1	Hyperurikämie	379
	Guido Freckmann			Anne-Kathrin Tausche	
33.1	Kapilläre Blutzuckerselbstmessung (BGM)	309	38.2	Akuter Gichtanfall	380
33.2	Kontinuierliche Glukosemessung (CGM)	310		Monika Reuß-Borst	
33.3	Insulinabgabe	311	38.3	Gicht	382
33.4	Automatisierte Insulindosierung (AID)	312		Anne-Kathrin Tausche	
			39	Hereditäre Hämochromatose	388
34	Akute Komplikationen bei Diabetes	315		Uta Merle	
	Ines Freiboth und Cornelia Then		39.1	Vorbemerkungen	388
34.1	Hyperglykämie Entgleisungen	315	39.2	Diagnostische Voraussetzungen	388
34.2	Hypoglykämie	322	39.3	Therapie	388
			40	Morbus Wilson	390
35	Diabetische Folgeerkrankungen	326		Uta Merle	
	Michael Lehrke, Andreas Stahl, Robin Schürfeld, Thomas Ebert, Ovidiu Alin Stirban und Ralf Lobmann		40.1	Vorbemerkungen	390
35.1	Kardiovaskulär	327	40.2	Therapie	390
	Michael Lehrke				
35.2	Diabetische Retinopathie (DR)	332	41	Porphyrien	392
	Lisa Lüdtke, Andreas Stahl			Ulrich Stölzel, Ilja Kubisch und Thomas Stauch	
35.3	Folgeerkrankungen – Niere	335	41.1	Definition und Klassifikation	392
	Robin Schürfeld und Thomas Ebert		41.2	Akute hepatische Porphyrien	393
35.4	Diabetische Neuropathien	339	41.3	Porphyria cutanea tarda (PCT)	398
	Ovidiu Alin Stirban		41.4	Protoporphyrinen (EPP, XLEPP)	399
35.5	Diabetisches Fußsyndrom (DFS)	343	41.5	Kongenitale erythropoetische Porphyrie	401
	Ralf Lobmann				
VIII	Weitere stoffwechselbedingte Erkrankungen		42	Angeborene Stoffwechselstörungen im Erwachsenenalter	403
				Esther M. Maier und Klaus G. Parhofer	
36	Adipositas	354	42.1	Klassifikation und Prognose	403
	Hans Hauner, Arne Dietrich, Lena Seidemann		42.2	Neugeborenencreening	404
36.1	Gesundheitsproblem Adipositas	355	42.3	Ausgewählte angeborene Stoffwechselstörungen	406
36.2	Pathophysiologie	355			
36.3	Diagnostische Maßnahmen	356		Register	411

Endokrinologie

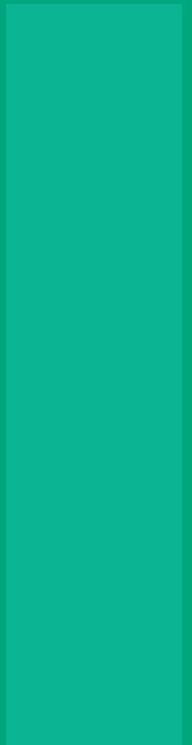
I	Hypothalamus und Hypophyse	3
II	Schilddrüse und Nebenschilddrüse	41
III	Nebenniere	111
IV	Knochenstoffwechsel und Kalziumregulation	151
V	Geschlechtsorgane (Arbeitstitel)	185
VI	Weitere endokrinologische Erkrankungen	249



Hypothalamus und Hypophyse

1	Hypophysentumoren	4
2	Akromegalie	12
3	Wachstumsstörungen	19
4	Prolaktinom	26
5	Hypophysenvorderlappeninsuffizienz	30
6	Erkrankungen des antidiuretischen Hormons (Vasopressin)	33

LESERPROBE



Hypophysentumoren

1.1	Einführung	4	1.4	ACTH-produzierendes Hypophysenadenom (Morbus Cushing)	9
1.1.1	Symptomatik	5	1.5	LH/FSH-produzierendes Hypophysenadenom (Gonadotropinom)	9
1.1.2	Diagnostik	6	1.6	GH-produzierendes Hypophysenadenom (Akromegalie)	10
1.2	Hormoninaktive Hypophysenadenome	7			
1.3	TSH-produzierendes Hypophysenadenom (TSHom)	8			

Kernaussagen

- Hypophysentumoren sind **in der überwiegenden Mehrzahl gutartig** und werden häufig als Zufallsbefunde im Rahmen einer aus anderen Gründen veranlassten radiologischen Diagnostik gesehen („Inzidentalome“).
- Hypophysentumoren werden nach der Größe in **Mikroadenome** (Durchmesser ≤ 10 mm) und **Makroadenome** (Durchmesser > 10 mm) sowie nach ihrer hormonellen Aktivität in **hormonaktive** (klinisch funktionelle) und **hormoninaktive** (klinisch non-funktionelle) **Tumoren** unterteilt.
- Ein Hypophysenadenom kann klinisch durch **raumfordernde Effekte**, insbesondere durch Sehstörungen und Gesichtsfelddefekte, sowie durch die **exzessive Sekretion** von Hormonen (Wachstumshormon, Prolaktin, ACTH, TSH, LH, FSH) auffallen.
- Aus dem Ausfall der Steuerungsfunktion der Hypophyse für nachgeschaltete Organe (Nebennieren, Schilddrüse, Hoden bzw. Ovarien) können entsprechende **Unterfunktionszustände** resultieren; insbesondere die **sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz** kann lebensbedrohend sein und muss umgehend durch eine adäquate **Substitutionstherapie** ausgeglichen werden.
- Bei **hormoninaktiven Mikroadenomen** ohne Ausfälle hypophysärer Partialfunktionen und ohne raumfordernden Effekt ist keine Intervention erforderlich. In solchen Fällen wird eine erneute endokrinologische Diagnostik sowie eine radiologische Verlaufskontrolle nach 12, 24 und 36 Mon. empfohlen, danach nach individueller Einschätzung.
- Bei **hormoninaktiven Makroadenomen** ohne Ausfälle hypophysärer Partialfunktionen sind in erster Linie die Lagebeziehung zu den Strukturen der Sehbahn und der ophthalmologische Befund für die Abschätzung der Operationsindikation entscheidend.
- Falls eine **Behandlungsnotwendigkeit** besteht, ist die transnasal-transsphenoidale mikrochirurgische oder endoskopische **Adenomresektion** die Therapie der Wahl; dieser Eingriff sollte in einem spezialisierten Zentrum erfolgen. Die Effektivität einer **medikamentösen Behandlung**, z. B. Cabergolin, ist bei hormoninaktiven Hypophysenadenomen begrenzt; eine **Bestrahlung** (fraktionierte stereotaktische Bestrahlung oder hochkonformale einzeitige Bestrahlung [Radiochirurgie]) stellt eine weitere Option dar.

1.1 Einführung

Tumoren der Hirnanhangsdrüse (Hypophyse) sind überwiegend gutartige Neubildungen, die bezüglich Inzidenz und Prävalenz zunehmen, wofür die als Zufallsbefund im Rahmen einer aus anderen Gründen veranlassten Schnittbildgebung (MRT, CT) gefundenen Adenome („Inzidentalome“) eine wesentliche Rolle spielen dürften. Nach epidemiologischen Studien liegt die Inzidenz bei 3,9–7,4 Fäl-

le/100.000 Personen/J. und die Prävalenz bei 76–116 Fälle/100.000 Personen, also ca. 1 Fall/1000 Personen (Daly, Beckers 2020). Damit ist die Wahrscheinlichkeit, dass man auch als Hausärztin oder Hausarzt mit dieser Erkrankung konfrontiert wird, nicht gering.

In radiologischen (MRT-)Studien der Allgemeinbevölkerung wird die Häufigkeit von Mikroinzidentalomen mit 10–38 % und von Makroadenomen mit 0,16–0,3 % angegeben (Vasilev et al. 2016).

Hypophysenadenome werden nach der Größe in **Mikroadenome** (Durchmesser < 10 mm) und **Makroadenome** (Durchmesser ≥ 10 mm) sowie nach ihrer endokrinen Aktivität in **hormonaktive (klinisch funktionelle)** und **hormoninaktive (klinisch nonfunktionelle)** Tumoren unterteilt. Der Anteil der hormoninaktiven Adenome soll bei ca. 30 % liegen (Tritos, Miller 2023).

Hypophysenadenome müssen gegen andere Raumforderungen abgegrenzt werden, die in der Sella-Region angetroffen werden (Kranio-pharyngeome, Zysten der Rathke-Tasche, Hypophysitis, Malignome).

Zu den genetischen und epigenetischen **Ursachen** von Hypophysenadenomen liegen zahlreiche Befunde vor, auf die an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden kann; es sollte aber darauf hingewiesen werden, dass Hypophysenadenome im Rahmen von

zahlreichen Tumorsyndromen auftreten können, z. B. multiple endokrine Neoplasie Typ 1 und Typ 4, Carney-Komplex, X-LAG-Syndrom, 3P-Assoziation, Neurofibromatose Typ 1, Von Hippel-Lindau-Syndrom, DICER1-Syndrom, LYNCH-Syndrom (Chang et al. 2021).

1.1.1 Symptomatik

Ein Hypophysenadenom kann klinisch durch raumfordernde Effekte, durch den Ausfall der hypophysären Steuerungsfunktion für andere Hormondrüsen oder durch die Überproduktion von Hormonen auffallen. Infolge der engen Lagebeziehung zum Chiasma opticum können Gesichtsfelddefekte (> Abb. 1.1.) und andere Sehstörungen

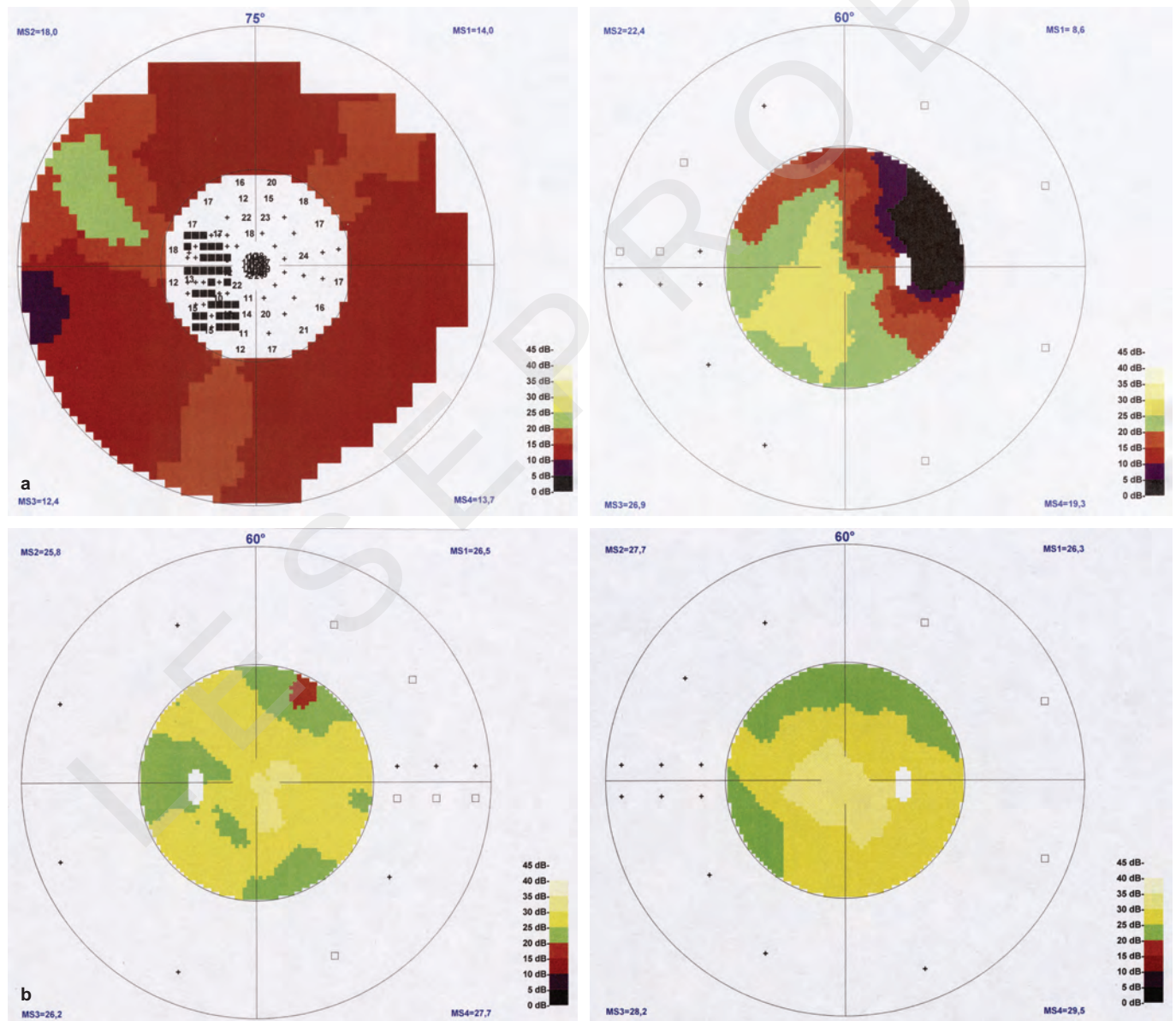


Abb. 1.1 Gesichtsfeldbestimmung bei einem Patienten mit Makroadenom der Hypophyse vor **(a)** und 7 Mon. nach **(b)** Operation eines hormoninaktiven Makroadenoms der Hypophyse [P1747]

LA = linkes Auge, RA = rechtes Auge

auftreten; die oft zitierte bitemporale Hemianopsie („Scheuklappenphänomen“) wird dabei selten angetroffen.

Da nicht nur das Chiasma opticum, sondern auch der prächiasmale Sehnerv sowie der postchiasmale Tractus opticus betroffen sein können (Lee et al. 2015), können unterschiedlichste Sehstörungen wie verschwommene Sicht auftreten, die nicht selten über einen längeren Zeitraum fehlgedeutet werden. Wenn ein Patient berichtet, dass er in kurzer Zeit immer wieder neue Brillen benötigt habe, sollte man aufmerksam werden.

CAVE

Die Sehstörungen bei Hypophysenadenomen können unspezifisch sein.

Bei ausgedehnter Infiltration des Sinus cavernosus kann in seltenen Fällen eine Beeinträchtigung der dort verlaufenden Hirnnerven III, IV, V und VI resultieren (Singh et al. 2022).

Auch Kopfschmerzen können ein hinweisendes Symptom sein und auch bei Mikroadenomen auftreten; die Höhe des intrasellären Drucks spielt dabei offenbar eine Rolle (Hayashi et al. 2019).

Ein weiterer Symptomenkomplex ergibt sich aus dem möglichen Funktionsverlust der Hypophyse (**Hypopituitarismus**) mit Ausfall der von der Hypophyse gesteuerten nachgeschalteten Hormondrüsen (Nebennieren, Schilddrüse, Hoden bzw. Ovarien) sowie aus einem möglichen Wachstumshormonmangel. Ein Diabetes insipidus ist präoperativ sehr selten und dann primär durch den Hypophysenhinterlappen infiltrierende Neoplasien oder Metastasen bedingt (Guerero-Pérez et al. 2019; Shimon 2020).

1.1.2 Diagnostik

Entsprechend der aktuellen S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie klinisch hormoninaktiver Hypophysentumoren“ soll jeder Patient mit neu nachgewiesenem oder bekanntem Hypophysentumor von einem interdisziplinären Team aus in der Behandlung von Hypophysentumoren erfahrenen Ärzten diagnostiziert und behandelt werden, obligat unter Einbeziehung von Endokrinologie, Neurochirurgie und (Neuro-)Radiologie (Deutschbein et al. 2021). Eine sorgfältige neuroradiologische Befunderhebung ist erforderlich, um zum einen die Ausdehnung der Raumforderung festzulegen, zum anderen aber eine Abgrenzung von Hypophysenadenomen gegenüber anderen Neubildungen (z. B. Kraniopharyngeome, Zysten der Rathke-Tasche, Hypophysitis, Malignome) zu ermöglichen. Gegebenenfalls sollte man die MRT-Aufnahmen von einer neuroradiologischen Institution mit entsprechender Expertise nachbefunden lassen.

Gleichwohl kommt aber der hausärztlichen oder internistischen Praxis als i. d. R. erster Anlaufstelle die entscheidende Weichenstellung zu. Dabei sind rasch die folgenden Fragen zu beantworten:

- Hat der Patient oder die Patientin Sehstörungen?
- Gibt es anamnestische oder klinische Anhaltspunkte für u. U. lebensbedrohliche Ausfälle hypophysärer Partialfunktionen (sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz, sekundäre Hypothyreose, Diabetes insipidus centralis)?
- Gibt es anamnestische oder klinische Anhaltspunkte für einen hormonaktiven Prozess (Prolaktinom, Morbus Cushing, Akromegalie)?

Bei kleinen intrasellären Adenomen ohne Nähe zum Chiasma opticum oder zur prä- oder postchiasmalen Sehbahn sind keine Sehstörungen zu erwarten. Bei größeren Raumforderungen kann eine Fingerperimetrie einen ersten Anhaltspunkt liefern, allerdings nur für ausgeprägte Gesichtsfelddefekte; eine augenärztliche Untersuchung muss in solchen Fällen umgehend veranlasst werden.

Eine **sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz** kann sich in Allgemeinsymptomen wie Müdigkeit und Schwäche oder Gewichtsverlust äußern; diese Symptomatik besteht retrospektiv oft schon seit vielen Jahren. Gastrointestinale Symptome wie Übelkeit und Erbrechen können ebenfalls auftreten und werden gelegentlich als Ausdruck einer gastrointestinalen Erkrankung fehlgedeutet. Klinisch können ein niedriger Blutdruck und ein blasses Hautkolorit auffallen. Der sekundäre Hypogonadismus führt zu Amenorrhö sowie Libidoverlust und sexuellen Funktionsstörungen. Äußerlich fällt oft eine Reduktion der Sekundärbehaarung auf. Bei einem Diabetes insipidus wird über vermehrten Durst mit der Notwendigkeit, auch nachts größere Mengen zu trinken (Wasserflasche neben dem Bett) und gehäuftes Wasserlassen, ebenfalls nachts, berichtet.

Die wichtigsten **Laboruntersuchungen** in der hausärztlichen Praxis sind neben dem Routinelabor die Bestimmung des Cortisolspiegels sowie von TSH, freiem T4 (fT4) und Prolaktin.

Ein morgendlicher Cortisolspiegel $< 5 \mu\text{g/dl}$ ($< 140 \text{ nmol/l}$) macht eine sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz sehr wahrscheinlich; ein morgendlicher Cortisolspiegel $> 14 \mu\text{g/dl}$ ($> 400 \text{ nmol/l}$) schließt eine solche aus. Falls das Ergebnis nicht eindeutig ist, wird ein ACTH-Stimulationstest als Test der Wahl empfohlen (Fleseriu et al. 2016).

Für die Beurteilung der Hypophysen-Schilddrüsen-Achse reicht die alleinige Bestimmung von TSH nicht aus, da dieser Parameter bei der sekundären Hypothyreose im Referenzbereich liegen kann. Ein niedrig normaler fT4-Wert in Verbindung mit einem TSH im mittleren bis unteren Normbereich kann einer sekundären Hypothyreose entsprechen.

Die Bestimmung von Prolaktin ist wichtig, da ein prolaktinsezernierendes Hypophysenadenom (Prolaktinom) einer konservativen Behandlung mit Dopaminagonisten zugänglich ist und nur in Ausnahmefällen eine Operationsindikation darstellt.

Die komplette empfohlene basale endokrinologische Labordiagnostik bei der Diagnose einer hypophysären Raumforderung umfasst:

- Prolaktin
- TSH, fT4, fT3
- LH, FSH
- Östradiol bei prämenopausalen Frauen
- Gesamttestosteron bei Männern
- IGF-1
- Cortisol basal, morgens abgenommen

Je nach klinischem Bild und den Ergebnissen der basalen Labordiagnostik können zusätzlich dynamische Tests (z. B. Dexamethason-Hemmtest mit 1 mg, ACTH-Stimulationstest) notwendig sein.

Patienten mit neu nachgewiesenen Hypophysenadenomen sind oft verängstigt und verunsichert, da sie den Befund nicht einordnen können, „Tumor“ mit „Krebs“ gleichsetzen oder glauben, einen „Hirntumor“ zu haben. Hier ist die **hausärztliche Information** über die i. d. R. gutartige Natur und die guten Behandlungsmöglichkeiten dieser Erkrankungen gefragt.

Nach der oben geschilderten hausärztlichen Primärdiagnostik sollte der Patient dann einer speziell endokrinologischen Institution zugeführt werden. Da aber Termine in solchen Spezialeinrichtungen nahezu überall nur mit langen Wartezeiten zu bekommen sind, kommt der hausärztlichen Betreuung solcher Patienten eine zunehmende Bedeutung zu.

MERKE

Die wichtigsten hausärztlichen Aufgaben nach Diagnose eines Hypophysentumors sind einige wenige basale Laboruntersuchungen, ggf. eine rasche Überweisung zur augenärztlichen Untersuchung und eine Information über die i. d. R. gutartige Natur der Erkrankung.

1.2 Hormoninaktive Hypophysenadenome

Bei nachgewiesener sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz infolge eines Hypophysenadenoms sollte bereits in der hausärztlichen Praxis eine Substitutionstherapie mit Hydrocortison und ggf. Levothyroxin erfolgen; Näheres dazu wird in ➤ Kap. 5 ausgeführt. Ob eine ambulante Behandlung möglich oder eine stationäre Einweisung erforderlich ist, muss im Einzelfall entschieden werden; bei Hinweisen auf einen Diabetes insipidus kann eine stationäre Einweisung wegen der geringen therapeutischen Breite von Desmopressin-Präparaten notwendig sein (➤ Kap. 6).

Bei **hormoninaktiven Mikroadenomen** ohne Ausfälle hypophysärer Partialfunktionen und ohne raumfordernden Effekt ist keine Intervention erforderlich. In solchen Fällen wird eine erneute endokrinologische Diagnostik sowie eine radiologische Verlaufskontrolle nach 12, 24 und 36 Mon. empfohlen, danach nach individueller Einschätzung (Jaurisch-Hancke et al. 2021). Hormoninaktive Mikroadenome nehmen in nur ca. 10 % der Fälle im Verlauf an Größe zu; bei Makroadenomen ist dies in 24 % der Fälle (Molitch 2009).

Bei **hormoninaktiven Makroadenomen** ohne Ausfälle hypophysärer Partialfunktionen sind in erster Linie die Lagebeziehung zum prächiasmalen Sehnerv bzw. Chiasma und postchiasmalem Tractus opticus und der ophthalmologische Befund entscheidend. Wenn Visus und/oder Gesichtsfeld beeinträchtigt sind, ist i. d. R. ein operativer Eingriff nicht vermeidbar und führt in vielen Fällen zu einer deutlichen Besserung des ophthalmologischen Status (➤ Abb. 1.1). Ist das nicht der Fall, sollte nach 3–6 Mon. eine erneute endokrinologische Diagnostik sowie eine radiologische und ophthalmologische Verlaufskontrolle veranlasst werden. Je nach Befund kann dann weiter unter jährlichen Kontrollen zugewartet werden oder aber es ergibt sich doch eine Indikation zur Operation. Nach 3 J. ist die weitere Strategie individuell festzulegen (Jaurisch-Hancke et al. 2021).

Falls eine Operationsindikation besteht, ist die **transnasal-transsphenoidale mikrochirurgische oder endoskopische Adenomresektion** die Therapie der Wahl; dieser Eingriff sollte in einem spezialisierten Zentrum erfolgen (Ottenhausen et al. 2023). Dabei scheint die endoskopische Resektion der mikroskopischen Technik überlegen zu sein (Møller et al. 2020; Guo et al. 2021).

MERKE

Nicht jeder hormoninaktive Hypophysentumor ist behandlungsbedürftig. Falls eine Operationsindikation besteht, sollte der Eingriff in einem spezialisierten Zentrum erfolgen.

Falls das Adenom nicht komplett entfernt werden konnte und sich im postoperativen Verlauf ein relevantes Wachstum des verbliebenen Adenomrests ergibt oder wenn es zu einem behandlungsbedürftigen Rezidiv kommt, kann neben einer erneuten Operation auch eine Strahlentherapie erwogen werden (Chanson et al. 2019). Sofern möglich, wird dabei eine hochkonformale einzeitige Bestrahlung („Radiochirurgie“) gewählt; falls dies nicht möglich ist (z. B. wegen eines zu geringen Abstands zu den Strukturen des optischen Systems), sollte eine fraktionierte Bestrahlung erfolgen (Deutschbein et al. 2021).

Da auch hormoninaktive Hypophysenadenome häufig Rezeptoren für Somatostatin und/oder Dopamin exprimieren, stellt sich die Frage einer primär konservativen oder aber postoperativen Behandlung mit Somatostatin-Analoga und/oder Dopamin-Agonisten.

Die Datenlage ist hinsichtlich eines volumenverkleinernden Effekts von Cabergolin heterogen und zeigt überwiegend einen lediglich geringen Effekt (Botelho et al. 2022). Da die Substanz aber das Potenzial hat, bei Tumorresiduen ein erneutes Wachstum zu verhindern oder zu verlangsamen, wurde vorgeschlagen, bei aktiv wachsenden residualen Tumoren (Wachstum > 10 %/J.) und Hochrisiko-Adenomen Cabergolin in einer Dosierung von 1,5–3,0 mg/Wo. einzusetzen, evtl. auch zusätzlich zu einer Radiotherapie.

Unter Hochrisiko-Adenomen sind Adenome mit einem oder mehreren der folgenden Merkmale zu verstehen (Vargas-Ortega et al. 2023):

- STH-produzierende Adenome mit Sparsely Granulated Pattern
- Adenome mit Crookes-Zellen
- Klinisch inaktive kortikotrophe Adenome
- Pit-1-positive plurihormonal aktive Adenome
- Kombinierte Invasion von Sinus cavernosus und Sinus sphenoidalis
- Proliferationsrate > 2 Mitosen/10 Hauptgesichtsfelder bzw. Ki-67-Index > 3 %
- Positivität für p53 (> 10 stark positive Kerne/10 Hauptgesichtsfelder)

Gegenüber den Dopamin-Agonisten ist der volumenverkleinernde Effekt der Somatostatin-Analoga geringer, wobei es keine randomisierten Studien zu dieser Frage gibt. Ein kombinierter Einsatz von Dopamin-Agonisten und SSA kann im Einzelfall erwogen werden, wäre aber nicht evidenzbasiert (Colao et al. 2008).

Für aggressive Tumoren und die sehr seltenen Hypophysenkarzinome wurde das Zytostatikum Temozolomid eingesetzt, die Erfahrungen sind begrenzt (Vargas-Ortega et al. 2023). Eine solche Therapie sollte nur in Zentren und nach interdisziplinärer Abstimmung in einem Tumorboard erwogen werden.

MERKE

Hormoninaktive Hypophysenadenome sind einer medikamentösen Therapie nur sehr begrenzt zugänglich.

1.3 TSH-produzierendes Hypophysenadenom (TSHom)

TSH-produzierende Hypophysenadenome sind mit einem Anteil < 1 % der Hypophysenadenome sehr selten (Tjörnstrand, Nyström 2017). Für Schweden wurde eine Prävalenz von 2,8 Fällen/1 Mio. Personen und eine Inzidenz von 0,15 Fällen/1 Mio. Personen angegeben (Tjörnstrand et al. 2014). Die pathologische TSH-Sekretion führt zu einer **sekundären** Hyperthyreose; in der Labordiagnostik fällt eine Erhöhung von FT3 und FT4 bei ebenfalls erhöhtem, zumindest aber nicht supprimiertem TSH auf. Trotz der Seltenheit ist es wichtig, diese Adenom-Entität zu kennen, da die Fehldeutung der Laborkonstellation im Sinne einer **primären** Hyperthyreose zu Fehlbehandlungen (z. B. Thyreoidektomie, Radiojodtherapie) und zu einem Wachstum des Adenoms führen kann (Luo et al. 2020).

Eine Co-Sekretion mit anderen Hypophysenhormonen kommt insgesamt in ca. 25 % der Fälle vor; überwiegend STH und Prolaktin (Beck-Peccoz et al. 2022). Eine diffuse oder knotige Vergrößerung der Schilddrüse wird in ca. 70 % der Fälle beobachtet (Malchiodi et al. 2014), was das Risiko einer Fehldiagnose im Sinne einer primären Schilddrüsenerkrankung erhöht.

Vor der Ära der ultrasensitiven TSH-Assays wurden TSHome meistens erst durch die Symptome der Raumforderung (Kopfschmerzen, Sehstörungen, Ausfälle hypophysärer Partialfunktionen) erkannt. Nach einer aktuellen Übersicht liegt der Anteil der Makroadenome immer noch bei ca. 77 %; Sehstörungen wurden in ca. 25 % der Fälle dokumentiert (De Herdt et al. 2021). Die Adenome zeigen oft ein aggressives Wachstum mit suprasellärer und/oder parasellärer Ausdehnung; ein malignes Verhalten mit Fernmetastasen wurde in sehr seltenen Fällen beschrieben (Mixson et al. 1993).

Diagnostik

Entscheidend für die Prognose ist die Erkennung einer inadäquaten TSH-Sekretion, d. h. die Vermeidung der Fehldiagnose einer **primären** Hyperthyreose im Sinne eines Morbus Basedow oder einer Struma multinodosa.

Eine fehlindizierte ablative Therapie (Operation, Radiojodtherapie) kann wie bereits erwähnt das Wachstum eines TSH-produzierenden Hypophysenadenoms stimulieren und die korrekte Behandlung erschweren.

Eine inadäquate TSH-Sekretion ist immer dann zu vermuten, wenn bei erhöhtem FT4 und/oder FT3 das TSH nicht supprimiert ist, d. h. es muss nicht zwingend erhöht sein. Vielmehr liegt der TSH-Spiegel bei TSHomen in ca. 30 % der Patienten im Referenzbereich (Beck-Peccoz et al. 2015). Deshalb kann die Diagnose leicht verpasst werden, wenn lediglich das TSH bestimmt wird.

MERKE

Wenn bei erhöhten Werten für FT3 und/oder FT4 das TSH nicht supprimiert ist, kann ein TSH-produzierender Hypophysentumor oder eine Schilddrüsenhormonresistenz vorliegen. In beiden Fällen sind ablative Maßnahmen in Bezug auf die Schilddrüse (Operation, Radiojodtherapie) kontraindiziert, ebenso Thyreostatika (außer zur Operationsvorbereitung).

In der Literatur wurden auch mehrere Fälle eines TSH-produzierenden Hypophysenadenoms in Kombination mit einem Morbus Basedow beschrieben (Khan et al. 2024); diese sehr seltene Konstellation sollte erwogen werden, wenn bei Patienten, die ansonsten die Kriterien eines Morbus Basedow erfüllen, das TSH nicht komplett supprimiert ist, sondern im unteren Referenzbereich liegt.

An die Möglichkeit falsch hoher FT4- und FT3-Werte durch Antischilddrüsenhormon-Antikörper oder abnorme Varianten der Transportproteine (Albumin und Transthyretin) sollte gedacht werden.

Eine wichtige Differenzialdiagnose beim Nachweis einer nicht supprimierten TSH-Sekretion trotz erhöhter peripherer Schilddrüsenhormone ist die **Schilddrüsenhormonresistenz**, oft RTH (Resistance to Thyroid Hormone) genannt. Es handelt sich dabei um eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung, bei der T3 infolge einer Mutation im Rezeptor für Schilddrüsenhormon (*THR-Beta-Gen*) am Zellkern nicht oder nur vermindert wirksam wird, was die peripheren Organe ebenso wie Hypothalamus und Hypophyse betreffen kann. Die klinischen Folgen dieser Mutation sind sehr variabel und hängen davon ab, welche Organe in welcher Form davon betroffen sind. So kann z. B. durch die vermehrte TSH-Sekretion die Schilddrüsenhormonresistenz in vielen Fällen weitgehend kompensiert werden; da aber der Herzmuskel nicht die Beta-, sondern die Alpha-Variante des Schilddrüsenhormonrezeptors exprimiert (TRH-alpha), ist er von der Mutation nicht betroffen, sodass eine typische Sinustachykardie wie bei Hyperthyreose resultiert (Pappa, Refetoff 2021). Für die Differenzialdiagnose können verschiedene Testverfahren herangezogen werden, die in > Tab. 1.1 zusammengefasst sind.

Bei nicht eindeutiger Situation kann es sinnvoll sein, mehrere Tests zu kombinieren. Eine besondere Herausforderung kann sich ergeben, wenn eine Schilddrüsenhormonresistenz und ein Hypophysenadenom gleichzeitig bestehen (Carvalho Cunha et al. 2019).

Wichtig ist, dass beim Nachweis einer inappropriaten TSH-Sekretion nicht ohne eindeutige Diagnose die Indikation für Operationen der Schilddrüse oder Hypophyse oder für eine Radiojodtherapie gestellt wird.

Falls bereits eine ablative Therapie (Operation, Radiojodtherapie) stattgefunden hat, ist die Differenzialdiagnose deutlich erschwert; dazu sei auf die weiterführende Literatur verwiesen (z. B. Brucker-Davis et al. 1999).

Therapie

Therapie der Wahl nach Diagnose eines TSHoms ist die **neurochirurgische Resektion** des Adenoms über einen transsphenoidalen oder, wenn erforderlich, subfrontalen Zugang (Beck-Peccoz et al. 2013; Rotermund et al. 2017). Wegen der oft ausgeprägten Fibrose und Invasion in benachbarte Strukturen kann eine komplette Resektion bei Makroadenomen allerdings nicht in allen Fällen erreicht werden. Die medikamentöse Therapieoption in diesem Fall – oder wenn eine Operation nicht möglich ist oder abgelehnt wird – ist die Behandlung mit einem **Somatostatin-Analogon** (Octreotid oder Lanreotid), die nahezu immer zu einer Reduktion der TSH-Sekretion führt (Beck-Peccoz et al. 2013); ein volumenverkleinernder Effekt auf das

Tab. 1.1 Möglichkeiten zur Abgrenzung eines TSHoms von einer Schilddrüsenhormonresistenz (mod. n. Brucker-Davis et al. 1999; Beck-Peccoz et al. 2013; Deng et al. 2021) [H173-006]

	TSHom	RTH
Familienanamnese	Negativ	Positiv
MRT der Sella	Adenom	Unauffällig
Serum-SHBG	Erhöht	Normal
TSH-alpha/TSH¹	Erhöht	Normal
TRH-Stimulations-test²	Kein TSH-Anstieg	Regelrechter TSH-Anstieg
T3-Suppressions-test³	Keine Suppression	Partielle Suppression
Somatostatin-Suppressionstest⁴	Sensitiv (deutlicher Abfall von FT3 u. FT4)	Nicht sensitiv
Molekulargenetik	Unauffällig	Mutation

¹ Berechnung der molaren Ratio: $(\text{alpha-Subunit } [\mu\text{g/l}]/\text{TSH } [\text{mU/l}]) \times 10$ Beurteilung der molaren Ratio alpha-Subunit/TSH: bei normalem TSH-Wert < 5,7, wenn LH u. FSH im Referenzbereich liegen; < 29,1 bei erhöhten Gonadotropinen. Wenn TSH erhöht ist, liegt die molare Ratio bei < 0,7, wenn LH u. FSH im Referenzbereich liegen u. < 1,0 bei erhöhten Gonadotropinen. Bei erhöhtem TSH spricht eine Ratio > 1 für ein TSHom.

² TRH als 200- μg -Bolus i. v., Blutentnahmen für die TSH-Bestimmung basal sowie nach 20, 60, 90 und 120 Min.

³ 100 μg Liothyronin aufgeteilt auf 3 Dosen täglich (40 + 20 + 40 μg alle 8 h p. o.) über 10 d, TSH-Messung basal sowie 2 h nach der letzten T3-Dosis. Beim Auftreten einer Tachykardie zusätzlich Propranolol (3 $\times$ 20 mg p. o.) unter Beachtung der Kontraindikationen (Campi et al. 2020)

⁴ Octreotid 20–30 mg i. m. alle 28 d über 2–4 Mon., Bestimmung von TSH, FT3 u. FT4 alle 4 Wo. jeweils vor der nächsten Injektion

Hypophysenadenom wird in ca. 50 % der Fälle beobachtet (Kovacs, Horvath 2005). Die Struma, wenn vorhanden, nimmt in ca. 30 % der Behandlungsfälle ebenfalls an Größe ab (Beck-Peccoz et al. 2013). Zu den möglichen Nebenwirkungen der Somatostatin-Analoga und der erforderlichen Patienteninformation > Kap. 1.3.2. Dopamin-Agonisten sind demgegenüber deutlich weniger effektiv; bei TSH- und prolaktinproduzierenden Mischadenomen können sie gleichwohl sinnvoll eingesetzt werden.

In Vorbereitung auf den neurochirurgischen Eingriff sollte eine euthyreote Stoffwechsellage hergestellt werden, wofür (bei TSHom sonst nicht indizierte) Thyreostatika (z. B. Thiamazol), Betarezeptorenblocker sowie Somatostatin-Analoga in Betracht kommen.

Wenn eine chirurgische und/oder medikamentöse Behandlung nicht möglich ist oder abgelehnt wird, kann eine Bestrahlung (fraktionierte stereotaktische Bestrahlung oder hochkonformale einzeitige Bestrahlung [„Radiochirurgie“]) erwogen werden (s. auch > Kap. 1.2).

Bei allen Therapieformen, auch unter der Behandlung mit einem Somatostatin-Analogen, kann sich eine Hypothyreose entwickeln; darauf muss bei den Verlaufskontrollen geachtet werden.

Nach einer operativen Behandlung sollten die Patienten im ersten postoperativen Jahr 2–3 $\times$ und danach 1 $\times$ /J. endokrinologisch gesehen werden (Beck-Peccoz et al. 2013). Im Rahmen dieser Nachsorge sollte neben der Messung von FT3, FT4 und TSH auch eine Bestimmung der übrigen Hormone des Hypophysenvorderlappens erfolgen, um Defizite hypophysärer Partialfunktionen nicht zu über-

sehen. Eine radiologische Beurteilung der Sella-Region sollte alle 2–3 J. vorgesehen werden; bei einem Anstieg von TSH und/oder der peripheren Schilddrüsenfunktionsparameter oder bei klinischen Hinweisen auf ein Adenomwachstum sollte ein MRT unmittelbar veranlasst werden. Regelmäßige augenärztliche Verlaufsbeurteilungen inkl. Gesichtsfeldbestimmung sind bei Makroadenomen erforderlich (Beck-Peccoz et al. 2013).

1.4 ACTH-produzierendes Hypophysenadenom (Morbus Cushing)

> Kap. 14.

1.5 LH/FSH-produzierendes Hypophysenadenom (Gonadotropinom)

Klinisch funktionelle gonadotropinproduzierende Hypophysenadenome, die FSH und/oder LH in der biologisch aktiven Form sezernieren und ein klinisches Syndrom verursachen, sind sehr selten.

Viele klinisch nonfunktionelle Hypophysenadenome zeigen hingegen immunhistochemisch eine Expression der Glykoproteinhormon-Untereinheiten alpha, LH-beta, FSH-beta oder TSH-beta sowie von SF1 (Splicing Transcription Factor 1), Östrogenrezeptor-alpha (ER- α) und GATA-3 (GATA Transcription Factor 3; Jameson et al. 1987; Trouillas et al. 2020). Diese Tumoren sind nicht als gonadotropinsezernierende Adenome aufzufassen (Cote et al. 2016).

Als klinische Konsequenz einer inadäquaten FSH-Sekretion kann es bei Frauen zu Zyklusstörungen, Infertilität, Entwicklung von polyzystischen Ovarien und einem ovariellen Hyperstimulationssyndrom (OHSS) kommen; bei Männern führt der trophische Effekt von FSH zu einer Hodenvergrößerung. Es sind aber auch Fälle beschrieben worden, bei denen das im Exzess sezernierte FSH biologisch offenbar nicht aktiv und die Hodenvergrößerung deshalb nicht nachweisbar war (Ntali, Capatina 2022). Eine exzessive LH-Sekretion bei Männern ist nur sehr selten beschrieben worden; in diesen Fällen kann eine Testosteron-Erhöhung mit den Folgen einer Polyzythämie oder Gynäkomastie (durch Konversion von Testosteron zu Östradiol) resultieren (Angelousi et al. 2017). Sexuelle Funktionsstörungen bei Männern wurden ebenfalls beschrieben (Cote et al. 2016).

Gonadotropinome sind in den meisten Fällen Makroadenome und fallen deshalb gelegentlich primär durch die Symptome der Raumforderung (Kopfschmerzen, Sehstörungen, Ausfall hypophysärer Partialfunktionen) auf.

Diagnostik

Wie bei anderen Hypophysenadenomen ist bei entsprechendem Verdacht neben der klinischen Befunderhebung eine basale endokrinologische Labordiagnostik erforderlich, nach Möglichkeit ergänzt durch die Bestimmung von alpha-Subunit und Inhibin, welches ebenfalls erhöht sein kann. Wenn nicht bereits vorhanden, müssen ein MRT der

Sella-Region sowie eine augenärztliche Untersuchung inkl. Perimetrie veranlasst werden, welche die folgenden Parameter umfassen sollte:

- Prolaktin
- TSH, FT4, FT3
- LH, FSH
- Östradiol bei prämenopausalen Frauen
- Gesamttestosteron bei Männern
- IGF-1
- Cortisol basal, morgens abgenommen

Nach Möglichkeit sollten zusätzlich alpha-Subunit und Inhibin bestimmt werden. Wenn nicht bereits vorhanden, müssen ein MRT der Sella-Region sowie eine augenärztliche Untersuchung inkl. Perimetrie veranlasst werden.

In der Laboranalytik können die Östrogenspiegel bei Frauen erhöht, aber auch normal oder fluktuierend sein; FSH liegt im Referenzbereich oder leicht darüber. LH wird meist im Referenzbereich gemessen oder ist supprimiert; die alpha-Subunit-Konzentration im Serum sowie der Inhibin-Spiegel können im Referenzbereich oder darüber liegen (Ntali et al. 2014). Auch bei Männern findet sich überwiegend ein erhöhter FSH-Spiegel; LH und Testosteron können im Referenzbereich oder leicht darunter oder darüber liegen, ebenso alpha-Subunit und Inhibin. Das Spermatogramm kann eine erhöhte Spermienzahl zeigen (Ntali et al. 2014).

Dynamische Tests sind in der Diagnostik funktionell aktiver Gonadotropinome von nachrangiger Bedeutung. Einen gewissen Stellenwert hat der TRH-Test, da funktionell aktive Gonadotropinome im Gegensatz zu nonfunktionellen Hypophysenadenomen auf eine TRH-Gabe stärker mit einem Anstieg von LH und FSH reagieren. Auch der Anstieg der LH-beta-Kette und der (den Glykoprotein-hormonen gemeinsamen) alpha-Subunit nach TRH-Gabe fällt stärker aus als bei nonfunktionellen Hypophysenadenomen; insgesamt ist aber der Nutzen dynamischer Tests bei dieser Fragestellung (Ntali, Capatina 2022) eher gering.

Therapie

Wegen der Seltenheit dieser Adenom-Variante sind größere Behandlungsserien nicht verfügbar. Gleichwohl gilt derzeit als primäre Therapie der Wahl die transnasal-transsphenoidale Resektion des Adenoms in einem spezialisierten Zentrum (Cote et al. 2016). Falls eine Operation nicht möglich ist oder wenn nach einer Operation ein Rezidiv oder ein Wachstum eines Adenom-Rests auftritt, sollte in einem interdisziplinären Ansatz über das weitere Vorgehen entschieden werden, wobei insbesondere eine Strahlentherapie gegenüber dem Einsatz von Medikamenten bzw. einer zuwartend-kontrollierenden Strategie abzuwägen ist.

Ein Ansprechen von Gonadotropinomen auf eine konservative Therapie mit Dopamin-Agonisten, Somatostatin-Analoga, GnRH-Analoga oder -Antagonisten wurde aber nur in Einzelfällen beschrieben (Ntali, Capatina 2022).

Aufgrund der kürzlich nachgewiesenen Assoziation zwischen infiltrierenden CD68+/CD163+-Makrophagen und der Invasivität von Gonadotropinomen stehen möglicherweise in der Zukunft im-

munologisch ausgerichtete Behandlungsverfahren zur Verfügung (Principe et al. 2020).

Bei aggressiven Tumoren kann eine Behandlung mit Temozolomid, ggf. in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) und/oder einer Strahlentherapie, erwogen werden (Voellger et al. 2021).

Wegen des hohen Risikos von Rezidiven und Progression ist eine Langzeitverlaufskontrolle anzuraten.

1.6 GH-produzierendes Hypophysenadenom (Akromegalie)

➤ Kapitel 2.

Wichtig für die Praxis

Hypophysentumoren

- Hypophysentumoren werden oft als Zufallsbefund entdeckt und sind **nahezu immer gutartig**. Die betroffenen Patientinnen und Patienten sollten darüber informiert werden (**kein Krebs, kein Hirntumor**).
- Die **Primärversorgung** (basale Hormondiagnostik, augenärztliche Untersuchung, MRT) kann in der hausärztlichen Praxis erfolgen.

LITERATUR

- Angelousi A, Nikolopoulos G, Kolomodi D, et al. Secondary polycythemia attributed to an incidentally discovered luteinizing hormone-secreting pituitary adenoma: a case report. *AACE Clinical Case Rep.* 3 (2017) e54–e58.
- Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A et al.: European thyroid association guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Eur Thyroid J.* 2(2) (2013) 76–82.
- Beck-Peccoz P, Lania A, Persani L: TSH-producing adenomas. In: Jameson LJ, DeGroot LJ (eds.). *Endocrinology, Adult and Pediatric*, 7th Edition, vol. 1. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier (2015) 266–274.
- Beck-Peccoz P, Persani L, Lania A: Thyrotropin-secreting pituitary adenomas. [Updated 2022 Oct 13]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al. (eds.) *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. (2000). www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278978/.
- Botelho MS, Franzini ÁA, Nunes-Nogueira VDS, Boguszewski CL. Treatment of non-functioning pituitary adenoma with cabergoline: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary* 2022; 25(6): 810–818.
- Brucker-Davis F, Oldfield EH, Skarulis MC et al.: Thyrotropin-secreting pituitary tumors: diagnostic criteria, thyroid hormone sensitivity, and treatment outcome in 25 patients followed at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab.* 84(2) (1999) 476–486.
- Campi I, Covelli D, Moran C et al.: The differential diagnosis of discrepant thyroid function tests: Insistent pitfalls and updated flow-chart based on a long-standing experience. *Front Endocrinol (Lausanne).* 11 (2020) 432.
- Carvalho Cunha N, Gomes L, Bastos M: Challenging diagnosis of resistance to thyroid hormone in a patient with pituitary adenoma. *BMJ Case Rep.* 12(7) (2019) e229430.
- Chang M, Yang C, Bao X, Wang R: Genetic and epigenetic causes of pituitary adenomas. *Front Endocrinol (Lausanne).* 11 (2021) 596554.
- Chanson P, Dormoy A, Dekkers OM: Use of radiotherapy after pituitary surgery for non-functioning pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol.* 181(1) (2019) D1–D13.
- Colao A, Di Somma C, Pivonello R et al.: Medical therapy for clinically non-functioning pituitary adenomas. *Endocr Relat Cancer.* 15(4) (2008) 905–915.

- Cote DJ, Smith TR, Sandler CN, et al. Functional gonadotroph adenomas: case series and report of literature. *Neurosurgery*. 79(6) (2016) 823–831.
- Daly AF, Beckers A: The epidemiology of pituitary adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 49(3) (2020) 347–355.
- De Herdt C, Philipse E, De Block C: Endocrine tumours: thyrotropin-secreting pituitary adenoma: a structured review of 535 adult cases. *Eur J Endocrinol*. 185(2) (2021) R65–R74.
- Deng F, Yang ZY, Zhang YP et al.: TSH adenoma and syndrome of resistance to thyroid hormones—two cases report of syndrome of inappropriate secretion of thyrotropin. *Brain Behav*. 11(5) (2021) e02081.
- Deutschbein T, Jaurisch-Hancke C, Knappe UJ et al.: First german guideline on diagnostics and therapy of clinically non-functioning pituitary tumors. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 129(3) (2021) 250–264.
- Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N et al.: Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 101(11) (2016) 3888–3921.
- Guerrero-Pérez F, Marengo AP, Vidal N et al.: Primary tumors of the posterior pituitary: A systematic review. *Rev Endocr Metab Disord*. 20(2) (2019) 219–238.
- Guo S, Wang Z, Kang X et al.: A meta-analysis of endoscopic vs. microscopic transsphenoidal surgery for non-functioning and functioning pituitary adenomas: comparisons of efficacy and safety. *Front Neurol*. 12 (2021) 614382.
- Hayashi Y, Sasagawa Y, Oishi M et al.: Contribution of intrasellar pressure elevation to headache manifestation in pituitary adenoma evaluated with intraoperative pressure measurement. *Neurosurgery*. 84(3) (2019) 599–606.
- Jameson JL, Klibanski A, Black PM et al.: Glycoprotein hormone genes are expressed in clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *J Clin Invest*. 80(5) (1987) 1472–1478.
- Jaurisch-Hancke C, Deutschbein T, Knappe UJ et al.: The interdisciplinary management of newly diagnosed pituitary tumors. *Dtsch Arztebl Int* 118 (2021) 237–243.
- Khan AA, Ibrahim SI, Ata F et al.: Clinical characteristics and outcomes of patients with TSH-secreting pituitary adenoma and Graves' disease — a case report and systematic review. *Thyroid Res*. 17(1) (2024) 3.
- Kovacs K, Horvath E: Effects of medical therapy on pituitary tumors, Ultrastructural Pathology 29(3–4) (2005) 163–167.
- Lee IH, Miller NR, Zan E et al.: Visual defects in patients with pituitary adenomas: the myth of bitemporal hemianopsia. *AJR Am J Roentgenol*. 205(5) (2015) W512–518.
- Luo P, Zhang L, Yang L et al.: Progress in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of TSH-secreting pituitary neuroendocrine tumor. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 11 (2020) 580264.
- Malchiodi E, Profka E, Ferrante E et al.: Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: outcome of pituitary surgery and irradiation. *J Clin Endocrinol Metab* 99 (2014) 2069–2076.
- Møller MW, Andersen MS, Glinborg D et al.: Endoscopic vs. microscopic transsphenoidal pituitary surgery: a single centre study. *Sci Rep*. 10(1) (2020) 21942.
- Molitch ME: Pituitary tumours: pituitary incidentalomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 23(5) (2009) 667–675.
- Mixson AJ, Friedman TC, Katz DA et al.: Thyrotropin-secreting pituitary carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 76(2) (1993) 529–533.
- Ntali G, Capatina C, Grossman A, Karavitaki N: Clinical review: Functioning gonadotroph adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 99(12) (2014) 4423–4433.
- Ntali G, Capatina C: Updating the landscape for functioning gonadotroph tumors. *Medicina (Kaunas)*. 58(8) (2022) 1071.
- Ottenhausen M, Conrad J, Kalasauskas D et al.: Pituitary surgery in Germany – findings from the European Pituitary Adenoma Surgery Survey. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 131(6) (2023) 362–366.
- Pappa T, Refetoff S: Resistance to Thyroid Hormone Beta: A Focused Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 12 (2021) 656551.
- Principe M, Chantal M, Ilie MD et al.: Immune landscape of pituitary tumors reveals association between macrophages and gonadotroph tumor invasion. *J Clin Endocrinol Metab*. 105(11) (2020) dgaa520.
- Rotermund R, Riedel N, Burkhardt T et al.: Surgical treatment and outcome of TSH-producing pituitary adenomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 159(7) (2017) 1219–1226.
- Shimon I: Metastatic spread to the pituitary. *Neuroendocrinology*. 110(9–10) (2020) 805–808.
- Singh A, Khurana M, Pal H et al.: Bilateral sixth cranial nerve palsy, the first presenting feature of hemorrhagic apoplexy of pituitary macroadenoma: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 98 (2022) 107522.
- Tjörnstrand A, Gunnarsson K, Evert M et al.: The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001–2011. *Eur J Endocrinol*. 171 (2014) 519–526.
- Tjörnstrand A, Nyström HF: Diagnosis of endocrine disease: Diagnostic approach to TSH-producing pituitary adenoma. *Eur J Endocrinol*. 177(4) (2017) R183–R197.
- Tritos NA, Miller KK: Diagnosis and management of pituitary adenomas: A review. *JAMA*. 329(16) (2023) 1386–1398.
- Trouillas J, Jaffrain-Rea ML, Vasiljevic A et al.: How to classify the pituitary neuroendocrine tumors (PitNET)s in 2020. *Cancers (Basel)*. 12(2) (2020) 514.
- Vargas-Ortega G, Gonzalez-Virla B, Romero-Gameros CA: Pharmacological treatment of non-functioning pituitary adenomas. *Arch Med Res*. 54(8) (2023) 102917.
- Vasilev V, Rostomyan L, Daly AF et al.: Management of endocrine disease: Pituitary 'incidentaloma': neuroradiological assessment and differential diagnosis. *Eur J Endocrinol*. 175(4) (2016) R171–184.
- Voellger B, Zhang Z, Benzel J et al.: Targeting aggressive pituitary adenomas at the molecular level — a review. *J Clin Med*. 11(1) (2021) 124.

2.1	Diagnostik	13	2.2.2	Therapie mit STH-Antagonisten	16
2.2	Therapie	14	2.2.3	Therapie mit Dopamin-Agonisten	17
2.2.1	Therapie mit Somatostatin-Analoga	14			

Kernaussagen

- Die **übermäßige Sekretion von Wachstumshormon** führt zum klinischen Bild der Akromegalie mit charakteristischen äußeren Veränderungen; die Latenzzeit bis zur korrekten Diagnose ist trotzdem sehr lang. Mögliche **Begleitsymptome** sind Kopfschmerzen, Gelenkbeschwerden sowie Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Karpaltunnelsyndrom und Schlaf-Apnoe-Syndrom. Besonders wenn mehrere dieser Symptome in Kombination vorhanden sind, sollte an eine Akromegalie gedacht

werden. Mit der Bestimmung von **Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1)** steht ein robuster Screening-Parameter zur Verfügung. Therapie der Wahl ist die **transspheoidale Adenomektomie** in einem spezialisierten Zentrum. Bei ausbleibender biochemischer Normalisierung werden Somatostatin-Analoga mit guten Ergebnissen eingesetzt; STH-Rezeptor-Antagonisten stellen allein oder in Kombination mit Somatostatin-Analoga eine weitere Therapieoption dar.

Bei der Akromegalie kommt es durch eine Überproduktion von Wachstumshormon (STH) zu einem Wachstum von Bindegewebe und Knochen mit sehr charakteristischen äußeren Veränderungen (Vergrößerung der Gesichtszüge mit tiefen Nasolabialfalten und ausgeprägten Supraorbitalwülsten sowie Verdickung der Hände und Finger; ➤ Abb. 2.1).

Akromegalie wird allgemein als eine seltene Erkrankung mit einer Prävalenz von 40–70/1 Mio. Personen und einer Inzidenz von 3–4 neuen Fällen/1 Mio. Personen eingeordnet (Ben-Shlomo et al. 2011; Chanson, Salenave 2008; Holdaway, Rajasoorya 1999). Bei Screening-Untersuchungen mit IGF-1-Bestimmung ergab sich allerdings eine mit 1034/1 Mio. Personen deutlich höhere Prävalenz (Schneider

et al. 2008), sodass es sich vermutlich um eine unterdiagnostizierte Erkrankung handelt.

Ursächlich ist in den meisten Fällen ein wachstumshormonproduzierendes Hypophysenadenom; sehr selten kann eine ektope Sekretion von Growth Hormone-Releasing Hormone (GHRH) zu einer vermehrten STH-Produktion durch die Hypophyse führen, wobei es sich überwiegend um Lungen- und Pankreasmalignome handelt (Zendran et al. 2022).

Die äußeren Veränderungen entwickeln sich bei den immer gutartigen STH-produzierenden Hypophysenadenomen über einen Zeitraum von vielen Jahren und werden von der betroffenen Person oft nicht als krankhaft wahrgenommen (➤ Abb. 2.2).

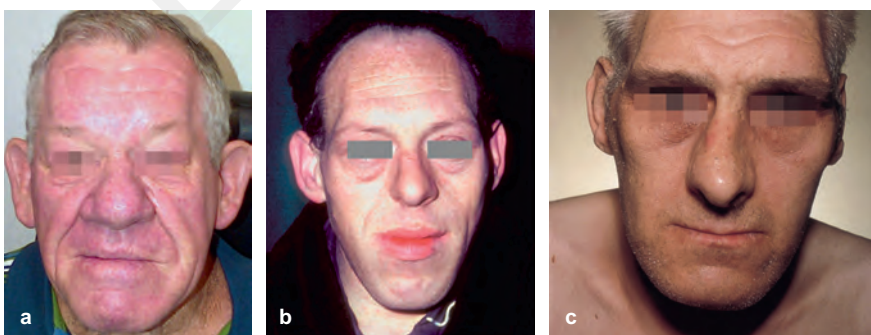


Abb. 2.1 Klinischer Aspekt von drei Patienten mit Akromegalie [G753, T127, E273]

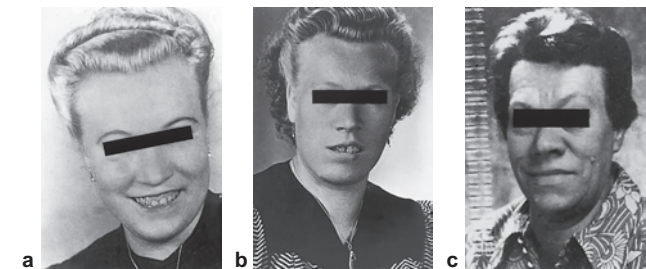


Abb. 2.2 Patientin mit Akromegalie im Alter von 32 J (A) und 67 J. (B) [R132]

Auch weitere Symptome wie vermehrte Schweißneigung, Kopfschmerzen oder Gelenkbeschwerden werden oft über Jahre fehlgedeutet, was auch für die typischen Komplikationen der Erkrankung zutrifft (Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Karpaltunnelsyndrom, Schlaf-Apnoe-Syndrom). Wie bei anderen Hypophysentumoren kann es zusätzlich zu Einschränkungen hypophysärer Partialfunktionen mit Hypogonadismus, sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz und sekundärer Hypothyreose sowie zu Sehstörungen kommen.

Da die genannten Symptome auch außerhalb der Akromegalie häufig sind, resultiert eine mit im Mittel ca. 14 J. sehr lange Latenzzeit vom Auftreten erster Symptome bis zur korrekten Diagnose (Caron et al. 2019). Eine verzögerte Diagnostik kann für die Patienten besonders wegen der Gelenkschäden eine schwere Beeinträchtigung der Lebensqualität bedeuten.

MERKE

Die Akromegalie wird nach wie vor zu spät diagnostiziert. Die lange Latenz von im Mittel 14 J. bis zur korrekten Diagnose kann nur verkürzt werden, wenn bereits in der hausärztlichen oder allgemeininternistischen Praxis daran gedacht wird.

Das **Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen sowie für Malignome** ist bei Akromegalie **erhöht** (Slagboom et al. 2023), wobei sich über die letzten Jahrzehnte eine Verschiebung hin zu den malignen Erkrankungen nachweisen lässt (Ritvonen et al. 2016; Maione et al. 2017). Insbesondere wird die Akromegalie zu den Erkrankungen mit einem erhöhten **Risiko für Kolonkarzinome und Schilddrüsenkarzinome** gerechnet (Dal et al. 2018).

Die Empfehlungen für den Zeitpunkt der ersten Koloskopie und zum Intervall der Folgeuntersuchungen sind in der Literatur divergent. Eine **Koloskopie bei Diagnosestellung** (sofern die betroffene Person mind. 40 J. alt ist) **und danach im Abstand von 10 J.** bei initial unauffälligem Befund ist vermutlich ein sinnvolles Vorgehen. Ein spezielles Screening auf Schilddrüsenkarzinom wird nur empfohlen, wenn der Patient palpable Schilddrüsenknoten oder andere Risikofaktoren für ein Schilddrüsenkarzinom hat (Giustina et al. 2020; Kasuki et al. 2022). Eine Übersicht zu den bei Akromegalie empfohlenen Verlaufsuntersuchungen zur frühzeitigen Erkennung von Komplikationen gibt > Tab. 2.1. Ein Fragebogen zur Lebensqualität ist u. a. auf nachstehender Website zu finden (www.akromegalie.de/sites/default/files/2022-10/patientenbrochure_umfassende_betrachtung_0.pdf).

Kardiovaskuläre Komplikationen	
Blutdruck	Basal, dann alle 6 Mon. o. wenn die antihypertensive Medikation geändert wird
Echokardiographie	Basal, bei Auffälligkeiten jährlich
EKG	Basal, bei Auffälligkeiten jährlich
OSAS-Screening	Falls klinische Hinweise: basal o. vor einem neurochirurgischen Eingriff
Endokrine und metabolische Komplikationen	
Diabetes mellitus	Nüchtern glukose o. oGTT alle 6 Mon., v. a. bei persistierender Krankheitsaktivität u./o. unter SSA-Therapie HBA1c alle 6 Mon., falls ein Diabetes mellitus vorliegt
Testosteron, SHBG, Prolaktin	Jährlich (Männer)
LH, FSH, 17β-Östradiol, Prolaktin	Jährlich (prämenopausale Frauen) bei Zyklusunregelmäßigkeiten o. Kinderwunsch
FT4	Jährlich
8-Uhr-Cortisol	Bei klinischen Hinweisen auf sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz, ggf. ACTH-Stimulationstest
Muskuloskelettale Komplikationen	
Osteodensitometrie (DXA)	Alle 2 J., v. a. wenn Osteopenie o. Osteoporose bereits bekannt
Rö. BWS/LWS	Jährlich, wenn vertebrale Frakturen bereits bekannt, eine Verschlechterung der Knochendichte auftritt, klinische Hinweise auf Wirbelkörperfrakturen bestehen, ein Hypogonadismus nicht behandelt wird o. die Akromegalie nicht unter Kontrolle ist
Malignome	
Koloskopie	Alle 10 J.; häufiger, wenn der IGF-1-Spiegel erhöht bleibt, die initiale Koloskopie auffällig o. die Familienanamnese positiv für kolorektale Karzinome ist
Schilddrüsen-sonographie	Bei palpablen Knoten o. wenn andere Risiken für ein Schilddrüsenkarzinom bestehen
Sonstiges	
Fragebogen zur Lebensqualität (AcroQol)	Jährlich

2.1 Diagnostik

Die lange Latenz bis zur korrekten Diagnose kann nur verkürzt werden, wenn bereits in der hausärztlichen oder allgemeininternistischen Praxis daran gedacht wird. Insbesondere wenn eine Kombination aus Beschwerden und Befunden wie Schlaf-Apnoe, Diabetes mellitus Typ 2, Gelenkbeschwerden, Karpaltunnelsyndrom, Hyperhidrosis und Hypertonie vorliegt, sollte gezielt nach einer Akromegalie gesucht werden (Katznelson et al. 2014).

Mit der Bestimmung von Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1), auch Somatomedin C (SmC) genannt, steht ein robuster Screening-

Parameter zur Verfügung, der – anders als Wachstumshormon – nicht pulsatil ausgeschüttet wird und weniger durch Faktoren wie Tageszeit, Nahrungsaufnahme oder Stress beeinflusst wird. Wenn IGF-1 im Referenzbereich liegt, ist eine Akromegalie sehr unwahrscheinlich (Fleseriu et al. 2022). Wenn der IGF-1-Spiegel um einen Faktor 1,3 oberhalb des altersbezogenen oberen Grenzwertes liegt, kann bei entsprechendem klinischem Verdacht die Diagnose einer Akromegalie als gesichert gelten; eine Bestimmung von STH (morgens nüchtern) kann zusätzlich erfolgen, ist für die Diagnose aber nicht zwingend erforderlich (Giustina et al. 2024). Wenn die IGF-1-Bestimmung keine eindeutige Beurteilung erlaubt, kann sie wiederholt und/oder zusätzlich ein STH-Suppressionstest durchgeführt werden, der im Prinzip einem oralen Glukosetoleranztest mit 75 g Glukose und Blutentnahmen für STH und Glukose vor der Glukoseaufnahme sowie nach 30, 60, 90 und 120 Min. entspricht. Die Interpretation hängt vom BMI ab: bei einem BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ sollte bei Gesunden eine Suppression des STH-Spiegels auf $< 0,4 \mu\text{g/l}$ und bei einem BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ auf $< 0,2 \mu\text{g/l}$ erreicht werden. Bei Personen mit Prädiabetes oder Diabetes ist ein STH-Suppressionstest im Prinzip zwar auch möglich; die Ergebnisse müssen wegen des suppressiven Effekts von Glukose auf den STH-Spiegel aber mit Vorsicht interpretiert werden (Giustina et al. 2024).

Bei milden Formen (meist Mikroadenome mit einer basalen STH-Konzentration $< 4,4 \mu\text{g/l}$) kann der Test falsch negativ ausfallen (Schilbach et al. 2019), wohingegen falsch positive Ergebnisse bei sehr schlanken Personen und bei Frauen, die orale Kontrazeptiva einnehmen, beobachtet werden (Fleseriu et al. 2022). Ein „paradoxe“ Anstieg der STH-Konzentration nach Glukosebelastung wird gelegentlich bei Patienten mit kleinen Adenomen beobachtet und scheint mit einem besseren Ansprechen auf eine Therapie mit Somatostatin-Analoga (SSA) assoziiert zu sein (Atquet et al. 2021).

2.2 Therapie

ALS FAUSTREGEL GILT

Therapie der Wahl ist die transssphenoidale Adenomektomie in einem spezialisierten Zentrum.

Mit den Somatostatin-Analoga steht eine wirksame konservative Therapie zur Verfügung, die eingesetzt wird, wenn die Operation nicht zur biochemischen Normalisierung führt, nicht Erfolg versprechend erscheint oder abgelehnt wird.

In spezialisierten Zentren können durch eine transssphenoidale Operation initiale Remissionsquoten von ca. 80 %, bei Mikroadenomen von ca. 90 % erreicht werden; im Langzeitverlauf wird bei ca. 70 % durch die neurochirurgische Maßnahme allein eine biochemische Normalisierung gesehen (Rotermund et al. 2020). Bei nicht komplett resezierbaren Tumoren verbessert ein operatives Debulking die Ansprechquote auf eine Therapie mit SSA (Fahlbusch et al. 2017).

Eine Bestimmung von STH bereits in der frühen postoperativen Phase und ein Vergleich mit den präoperativen Werten erlaubt eine Abschätzung des neurochirurgischen Therapieerfolgs und der Wahrscheinlichkeit einer langfristigen Remission. So muss ein am ersten postoperativen Tag bestimmter STH-Spiegel $\geq 1,55 \mu\text{g/l}$ als Hinweis

auf eine persistierende Krankheitsaktivität gewertet werden (Cardinal et al. 2021). Eine solche frühpostoperative STH-Messung ist nicht sinnvoll, wenn eine präoperative Behandlung mit einem Somatostatin-Analoga stattgefunden hat (s. u.).

Der optimale Zeitpunkt für die erste endokrinologische Verlaufskontrolle ist nicht eindeutig definiert; aktuell wird empfohlen, 3 Mon. nach der Operation neben einer klinischen Beurteilung IGF-1 und STH zu bestimmen. Zu diesem Zeitpunkt sollte auch eine erste bildgebende Verlaufskontrolle, vorzugsweise mittels MRT, veranlasst werden (Katznelson et al. 2014).

Als Kriterium für eine biochemische Remission gilt ein IGF-1-Spiegel im altersentsprechenden Referenzbereich (Giustina et al. 2024). Eine IGF-1-Normalisierung kann aber auch noch nach 1 J. eintreten (Coopmans et al. 2021). Zusätzlich sollte der STH-Spiegel $< 1 \mu\text{g/l}$ liegen. Bei einem STH-Spiegel von $> 1 \mu\text{g/l}$ sollte zusätzlich ein oraler Glukosetoleranztest (oGTT) mit 75 g Glukose und Blutentnahmen für STH und Glukose vor der Glukoseaufnahme sowie nach 30, 60, 90 und 120 Min. durchgeführt werden (Katznelson et al. 2014). Als Kriterium für eine biochemische Normalisierung gilt eine Suppression des STH-Spiegels im oGTT auf $< 0,4 \mu\text{g/l}$ (Melmed et al. 2018).

Im Rahmen der Verlaufskontrollen werden in ca. 25–30 % der Behandlungsfälle **diskrepante Befunde zwischen den Ergebnissen der Bestimmung von IGF-1 und STH** beobachtet (Brzana et al. 2012; Kanakis et al. 2016). Wenn **bei einem normalisierten IGF-1 erhöhte STH-Konzentrationen** auffallen, kann dies dadurch bedingt sein, dass die tonische STH-Sekretion zwar normalisiert ist, dass aber die Pulsatilität weiter gestört ist. Auch kommen hier Einflussgrößen in Betracht, die entweder die STH-Sekretion steigern (z. B. Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz) oder die IGF-1-Synthese vermindern (z. B. Leberinsuffizienz, Hypothyreose, Unterernährung, Einnahme von Östrogenen). Schließlich kann diese Konstellation auch ein bevorstehendes Rezidiv der Erkrankung anzeigen.

Der umgekehrte Fall (**IGF-1 erhöht bei normalisiertem STH-Spiegel**) wird in der frühen postoperativen Phase beobachtet, des Weiteren bei einer erhöhten Sensitivität der Gewebe für die STH-Wirkung sowie in Adoleszenz und Schwangerschaft.

Bei beiden Mustern diskrepanter Befunde können auch methodische Gründe (z. B. zu hoch bzw. zu niedrig angesetzte obere Grenzwerte für die STH-Bestimmung) ursächlich sein.

Diskrepante Befunde werden besonders häufig bei der Behandlung mit einem Somatostatin-Analoga beobachtet (s. u.).

2.2.1 Therapie mit Somatostatin-Analoga

ALS FAUSTREGEL GILT

Die Therapie mit Somatostatin-Analoga wird in den meisten Fällen sehr gut vertragen. Über die mögliche Entstehung von Gallensteinen und deren Symptomatik sollte aufgeklärt werden, ebenso über die mögliche ungünstige Beeinflussung des Glukosestoffwechsels, v. a. bei vorbestehendem Diabetes mellitus.

Die Behandlungsmöglichkeit mit Somatostatin-Analoga (SSA) beruht auf der Tatsache, dass das Peptidhormon Somatostatin neben zahlreichen anderen physiologischen Wirkungen auch die Ausschüttung

von STH durch den Hypophysenvorderlappen hemmt und dort als Gegenspieler zu GHRH (Growth Hormone Releasing Hormone) fungiert. Für den Somatostatin-Rezeptor (SSTR) sind 5 Subtypen bekannt (SSTR-1 bis SSTR-5); der SSTR-2 zeigt zwei Splicing-Varianten (SSTR-2A und SSTR-2B [Gomes-Porras et al. 2020]). STH-produzierende Hypophysenadenome exprimieren vorwiegend die Subtypen SSTR-2A und SSTR-5 (Rass et al. 2022).

Somatostatin ist ein Peptidhormon mit einer Halbwertszeit von nur wenigen Minuten und deshalb in der nativen Form therapeutisch nicht nutzbar. Für die Therapie der Akromegalie sowie der neuroendokrinen Tumoren stehen injizierbare Analoga mit längerer Halbwertszeit zur Verfügung.

Mit diesen Medikamenten wird nicht nur die STH-Sekretion durch das Adenom reduziert, sondern in vielen Fällen auch eine Verkleinerung des Tumors erreicht (➤ Abb. 2.3).

Die Behandlung mit einem Somatostatin-Analagon ist die Therapie der Wahl bei Patienten, die nach der neurochirurgischen Intervention keine biochemische Normalisierung zeigen (definiert als eine IGF-1-Serum-Konzentration im altersentsprechenden Referenzbereich und eine Suppression des STH-Spiegels im oGTT auf $< 0,4 \mu\text{g/l}$). Diese Medikamente kommen außerdem als primäre Therapie zum Einsatz, wenn Kontraindikationen gegen einen neurochirurgischen Eingriff bestehen, ein solcher von vornherein nicht Erfolg versprechend erscheint oder die betroffene Person einen operativen Eingriff ablehnt. Eine routinemäßige präoperative Behandlung mit einem Somatostatin-Analagon hat sich nicht etabliert; bei Patienten mit ausgeprägter Makroglossie und/oder Verdickung des pharyngealen Bindegewebes, welche eine erschwerte Intubation bedingen können, sowie bei Schlaf-Apnoe-Syndrom oder Herzinsuffizienz sollte eine Vorbehandlung in Absprache mit der neurochirurgischen Abteilung erwogen werden (Katznelson et al. 2014).

In Deutschland sind für die Therapie der Akromegalie die Somatostatin-Analoga **Octreotid**, **Lanreotid** und **Pasireotid** zugelassen. Zusätzlich hat die EMA im April 2026 eine Zulassung für **Paltusotin** als erstem oral applizierbarem Nonpeptid-SST2-selektivem Somatostatin-Agonisten ausgesprochen. Octreotid, Lanreotid und Pasireotid werden 1 $\times$ /Mon. als Depot injiziert (Octreotid in Dosierungen zwi-

schen 10 und 30 mg i. m., Lanreotid in Dosierungen zwischen 60 und 120 mg tief s. c. und Pasireotid in Dosierungen von 40 mg oder 60 mg tief i. m.). Paltusotin wird als täglich einzunehmende Tablette in einer Dosierung von 20–60 mg verabreicht. Octreotid steht außerdem als Lösung für die s. c. oder i. v. Injektion zur Verfügung; diese Applikationsformen kommen bei der Akromegalie aber üblicherweise nicht zum Einsatz, sondern haben ihren Stellenwert eher in der Therapie neuroendokriner Neoplasien, z. B. zur Vermeidung einer Karzinoidkrise bei Patienten mit serotoninproduzierenden Tumoren, die sich einer invasiven Prozedur unterziehen müssen.

Die Effektivität von Octreotid und Lanreotid ist in etwa gleich; eine Normalisierung von IGF-1 und STH wird in ca. 30–55 % und eine Verkleinerung des Adenomvolumens um mehr als 20 % in 30–40 % der Behandlungsfälle erreicht (Fleseriu et al. 2022). Pasireotid ist den beiden genannten Substanzen offenbar diesbezüglich überlegen (Gadelha et al. 2014; Colao et al. 2014); vermutlich wegen seiner deutlich höheren Affinität für den Somatostatin-Rezeptor-Subtyp 5.

Die Therapie wird mit 20 mg i. m. alle 4 Wo. (Octreotid), 60 mg alle 4 Wo. (Lanreotid), 20 mg tief i. m. alle 4 Wo. (Pasireotid) oder 40 mg p. o. 1 $\times$ /d (Paltusotin, nicht medikamentös vorbehandelte Patienten; bei medikamentös vorbehandelten Patienten beträgt die Startdosis 40 mg 1 $\times$ /d). Für eine Verträglichkeitstestung mit s. c. verabreichtem Octreotid, wie sie bei Beginn einer Behandlung von Patienten mit neuroendokrinen Tumoren empfohlen wurde (Öberg et al. 2004), gibt es keine ausreichende Evidenz (Tadman et al. 2016). Die **erste biochemische Therapiekontrolle sollte nach 3 Mon. erfolgen**, wobei die Blutentnahme unmittelbar vor der nächsten fälligen Injektion geplant werden sollte (Maione et al. 2022). Anhand der Ergebnisse kann dann die Dosis und/oder das Dosierungsintervall angepasst werden. Bei einem unzureichenden Ansprechen wird die Dosis auf 30 mg (Octreotid), 90 oder 120 mg (Lanreotid) oder 60 mg (Pasireotid) erhöht. Für die Therapie mit Paltusotin wird empfohlen, bei guter Verträglichkeit der Anfangsdosis von 20 mg die Dosis nach 2 Wo. auf 40 mg und nach 2- bis 4-wöchiger Behandlung mit 40 mg ggf. auf 60 mg zu erhöhen (Näheres siehe Fachinformation). Die weiteren Kontrollen und Dosisanpassungen sollten dann in 3-monatigen Abständen erfolgen, bis eine stabile Einstellung erreicht ist; da-

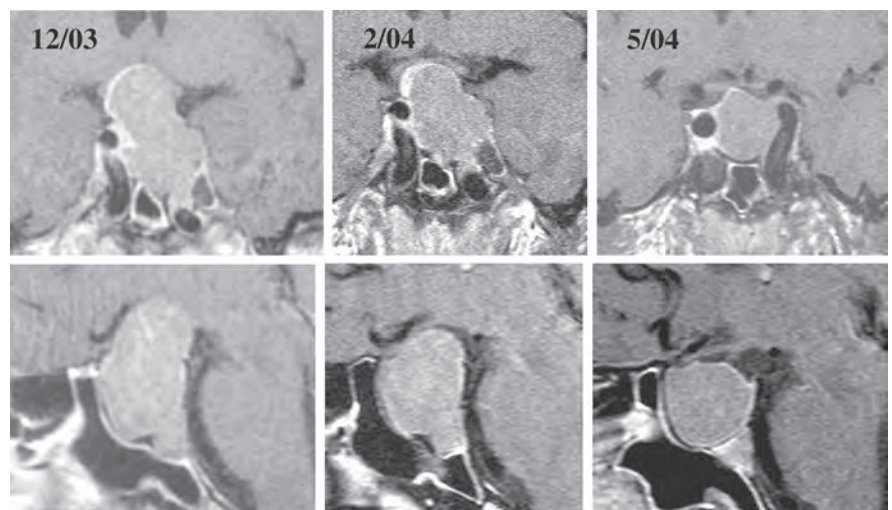


Abb. 2.3 STH-produzierendes Makroadenom der Hypophyse vor (A) sowie 6 Mon. nach (B) Einleitung einer Therapie mit Octreotid LAR 20 mg alle 4 Wo. i. m. [G1538]

nach halbjährlich. Bei auch weiterhin unzureichendem Behandlungserfolg kann eine weitere Erhöhung der Octreotid-Dosis auf zunächst 40 mg 1 ×/Mon. erwogen werden; in Studien sind Dosierungen bis 60 mg mit vertretbarem Nebenwirkungsprofil angewandt worden. Eine Verkürzung des Injektionsintervalls auf 3 Wo. scheint demgegenüber weniger effektiv zu sein (Fleseriu 2011). Für Lanreotid konnte gezeigt werden, dass sowohl durch eine Erhöhung der Dosis auf 180 mg alle 4 Wo. als auch durch eine Verkürzung des Injektionsintervalls auf 3 Wo. bei knapp einem Drittel der vorher unzureichend eingestellten Patienten eine biochemische Normalisierung erzielt werden kann (Giustina et al. 2017). Bei gutem Ansprechen sollte auch eine Dosisreduktion erwogen werden.

Um einen Wachstumshormonmangel unter der Therapie zu verhindern, sollte der IGF-1-Spiegel idealerweise im mittleren bis oberen altersbezogenen Referenzbereich liegen.

Bei der Behandlung mit SSA werden in ca. 30 % der Fälle **diskrepante Befunde** (erhöhter STH-Spiegel bei normalisiertem IGF-1 oder erhöhter IGF-1-Spiegel bei normalisiertem STH) beobachtet. Erhöhte STH-Spiegel können darauf zurückzuführen sein, dass SSA einen von STH unabhängigen suppressiven Effekt auf die hepatische IGF-1-Produktion ausüben (Neggers et al. 2011). Die umgekehrte Diskrepanz eines erhöhten IGF-1-Spiegels bei normalisiertem STH wird damit erklärt, dass SSA zwar die pulsatile STH-Sekretion effektiv unterdrücken, aber nur einen begrenzten Effekt auf die basale STH-Sekretion haben (Faje, Barkan 2010).

Bei Patienten mit klinisch aktiver Erkrankung bleibt aber die Normalisierung des IGF-1-Spiegels das Therapieziel, da IGF-1 besser mit dem Risiko für Komorbiditäten korreliert als STH (Kanakakis et al. 2016).

Nebenwirkungen

Somatostatin-Analoga sind Medikamente mit einem günstigen Nebenwirkungsprofil. Die berichteten Nebenwirkungen umfassen neben lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle vorwiegend gastrointestinale Beschwerden wie Meteorismus, Übelkeit und dünne Stühle bis Diarrhö; diese Beschwerden treten vorwiegend in den ersten Tagen nach der jeweiligen Injektion auf, sodass sich die Patienten darauf einstellen können. Oft sind diese Nebenwirkungen im Langzeitverlauf rückläufig. Ein Therapieabbruch ist nur selten erforderlich. Auf seltene Nebenwirkungen kann an dieser Stelle nicht eingegangen werden; es wird auf die jeweilige Fachinformation verwiesen. Für Paltusotin liegen wegen der erst kürzlich erfolgten Zulassung noch keine umfangreichen Erfahrungen vor; auch hier muss auf die Fachinformation verwiesen werden.

Im Gegensatz zu Octreotid und Lanreotid ist die Behandlung mit **Pasireotid** mit einer hohen Rate an **Glukosestoffwechselstörungen** bis hin zum manifesten Diabetes mellitus behaftet, da Pasireotid die Insulin- und Inkretinsekretion deutlicher hemmt als die anderen Somatostatin-Analoga (Gadelha et al. 2019). Eine Evaluation des Glukosestoffwechsels vor Beginn sowie regelmäßig während der Behandlung und eine entsprechende Aufklärung der betroffenen Person sind somit erforderlich. Das Medikament hat seinen Stellenwert v. a. bei Patienten, bei denen auch mit hohen Dosierungen von Octreotid

oder Lanreotid kein ausreichender Effekt auf die Krankheitsaktivität erreicht wird.

Unter der Therapie mit SSA kommt es in nahezu 60 % der Behandlungsfälle zur Bildung von **Gallensteinen** (Prencipe et al. 2021), wobei neben anderen Faktoren eine Hemmung der postprandialen Cholezystokinin-Ausschüttung und damit der Entleerung der Gallenblase ursächlich sein dürfte (Catnach et al. 1993).

Bisher wurde angenommen, dass die Gallensteine weit überwiegend symptomlos bleiben. Bei Studien an Patienten mit neuroendokrinen Tumoren lag die Komplikationsrate allerdings bei 28 % (Brighi et al. 2019); in einer anderen Studie mit Patienten mit polyzystischer Nierenerkrankung sogar bei ca. 50 %, wobei in der letztgenannten Studie die Komplikationen überwiegend nach Beendigung der Therapie auftraten (Aapkes et al. 2021).

In jedem Fall **sollte vor Beginn der Therapie nach einer vorbestehenden Cholezystolithiasis gefragt und der Patient über diese mögliche Nebenwirkung und deren Symptomatik aufgeklärt** werden. Das Gleiche gilt für die mögliche ungünstige Beeinflussung des Glukosestoffwechsels, v. a. bei vorbestehendem Diabetes mellitus.

Da SSA auch die exokrine Pankreasfunktion hemmen, kann es zu einer Steatorrhö mit einem möglichen Defizit fettlöslicher Vitamine kommen (Fiebrich et al. 2010); eine Substitution mit Pankreasenzymen kann in solchen Fällen sinnvoll sein.

Auch die Assimilation von Vitamin B₁₂ kann beeinträchtigt sein, sodass ein Monitoring des Vitamin-B₁₂-Spiegels sinnvoll ist. Die Entwicklung einer hypothyreoten Stoffwechsellaage ist in seltenen Fällen ebenfalls möglich, sodass auch die Bestimmung von TSH im Verlauf der Behandlung zu empfehlen ist (Gabrielsen et al. 2019).

2.2.2 Therapie mit STH-Antagonisten

Für die Therapie von Patienten, die auf SSA nicht ausreichend ansprechen, kann der STH-Rezeptorantagonist **Pegvisomant** eingesetzt werden, der durch Bindung an den hepatischen STH-Rezeptor mit hoher Effizienz die IGF-1-Synthese der Leber vermindert. Bei Patienten, die mind. 1 J. behandelt wurden, konnte eine Normalisierung des IGF-1-Spiegels bei > 90 % dokumentiert werden (Van der Lely et al. 2001).

Die Substanz hat allerdings im Gegensatz zu den SSA in der Mehrzahl der Fälle keinen verkleinernden Effekt auf die Adenomgröße (Trainer et al. 2000); eine Zunahme des Tumorumfanges wurde im Rahmen einer großen Verlaufsbeobachtung in 6,8 % der Behandlungsfälle gesehen (Buchfelder et al. 2018). Zu Beginn der Therapie kann der STH-Spiegel ansteigen, bleibt im Verlauf der Behandlung dann aber unverändert (Madsen et al. 2014).

Nebenwirkungen

Die wesentliche Nebenwirkung der Substanz ist ein Anstieg der Leberwerte, der bei Patienten mit initial unauffälligen Leberfunktionsparametern im Verlauf bei 3 % der behandelten Personen mindestens einmal dokumentiert wurde (Anstieg auf mindestens das Dreifache

des oberen Referenzwertes), meist transient war und nur sehr selten zum Therapieabbruch führte (Buchfelder et al. 2018).

Pegvisomant wird täglich als s. c. Injektion verabreicht; das Medikament steht in 5 Stärken zur Verfügung (10, 15, 20, 25 und 30 mg). Empfohlen wird ein Beginn der Therapie mit einer Startdosis von 80 mg unter ärztlicher Aufsicht; anschließend kann das Medikament vom Patienten selbst injiziert werden. Man beginnt mit 10 mg/d und steigert die Dosis – wenn erforderlich – in 5-mg-Schritten bis zu einer Tageshöchstdosis von 30 mg; während dieser Phase der Dosisfindung sollte die Serumkonzentrationen von IGF-1 alle 4–6 Wo. bestimmt werden. Eine Messung von STH ist unter dieser Therapie nicht sinnvoll, da der STH-Spiegel unter der Therapie mit Pegvisomant zunächst sogar ansteigt und dann unverändert bleibt (Madsen et al. 2014).

Vor Beginn der Behandlung müssen die Leberwerte (insbesondere ALT und AST) gemessen und während der ersten 6 Mon. der Therapie in Abständen von 4–6 Wo. überwacht werden; außerdem umgehend, wenn Symptome einer Hepatitis auftreten.

Eine **Kombinationstherapie mit einem Somatostatin-Analogen und Pegvisomant** kann insbesondere dann zielführend sein, wenn mit einer Monotherapie kein ausreichender Effekt erzielt wird (Bonert et al. 2020; Fleseriu et al. 2021). Bei einer solchen Kombination scheint ein niedrig dosiertes Somatostatin-Analogen (Lanreotid 60 mg oder Octreotid LAR 10 mg) plus wöchentliche Gabe von Pegvisomant (40–160 mg/Wo.) am kosteneffektivsten zu sein (Bonert et al. 2020).

2.2.3 Therapie mit Dopamin-Agonisten

Dopamin-Agonisten waren die erste Substanzgruppe, die für die konservative Therapie der Akromegalie eingesetzt wurde (Besser et al. 1978). Gegenüber den vorgenannten Medikamenten haben Dopamin-Agonisten aber eine deutlich geringere Wirksamkeit, die außerdem im Verlauf der Behandlung nachlässt, was dann eine Erhöhung der Dosis mit einem entsprechend erhöhten Risiko von Nebenwirkungen erfordert. Der Einsatz sollte deshalb auf Patienten beschränkt werden, bei denen IGF-1 maximal bis zum Doppelten der oberen Norm erhöht ist sowie auf Fälle eines STH- und prolaktinproduzierenden Mischadenoms (Fleseriu et al. 2022).

Wichtig für die Praxis

- Die **Akromegalie** wird **häufig zu spät diagnostiziert**, da sich die charakteristischen äußeren Veränderungen (Vergrößerung der Gesichtszüge mit tiefen Nasolabialfalten und ausgeprägten Supraorbitalwülsten sowie Verdickung der Hände und Finger) über einen langen Zeitraum entwickeln und weder von der betroffenen Person noch von der Umgebung als krankhaft wahrgenommen werden.
- Die **typischen Komplikationen** der Erkrankung (Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Karpaltunnelsyndrom, Schlaf-Apnoe-Syndrom) sind so häufig, dass sie ebenfalls nicht unbedingt in einen Zusammenhang mit einer Wachstums-hormonüberproduktion gebracht werden.
- Eine **verzögerte Diagnostik** kann aber für die Patienten besonders wegen der Gelenkschäden eine schwere Beein-

trächtigung der Lebensqualität bedeuten. Außerdem besteht ein erhöhtes **Risiko für Kolonkarzinome und Schilddrüsenkarzinome**.

- Mit der **Bestimmung von Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1)**, auch Somatomedin C (SmC) genannt, steht ein robuster Screening-Parameter zur Verfügung. Diese Untersuchung kann in jeder hausärztlichen Praxis veranlasst werden.
- **Therapie der Wahl** bei Nachweis eines wachstumshormonproduzierenden Hypophysenadenoms ist die **transsphe-noidale Adenomektomie**; der Eingriff sollte unbedingt in einem spezialisierten Zentrum erfolgen.
- Mit den **Somatostatin-Analoga** und **STH-Rezeptor-Antagonisten** steht eine **wirksame konservative Therapie** zur Verfügung, die eingesetzt wird, wenn die Operation nicht zur biochemischen Normalisierung führt, nicht Erfolg versprechend erscheint oder abgelehnt wird.
- Die **Therapie mit Somatostatin-Analoga** wird in den meisten Fällen sehr gut vertragen. Über die mögliche Entstehung von Gallensteinen und deren Symptomatik sollte aufgeklärt werden, ebenso über die mögliche ungünstige Beeinflussung des Glukosestoffwechsels, v. a. bei vorbestehendem Diabetes mellitus.

LITERATUR

- Atquet V, Alexopoulou O, Maiter D: Characteristics and treatment responsiveness of patients with acromegaly and a paradoxical GH increase to oral glucose load. *Eur J Endocrinol.* 185(2) (2021) 313–321.
- Ben-Shlomo A, Sheppard MC, Stephens Pulgar S, Melmed S: Clinical, quality of life, and economic value of acromegaly disease control. *Pituitary* 14 (2011) 284–294.
- Besser GM, Wass JA, Thorner MO: Acromegaly – results of long term treatment with bromocriptine. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 216 81978) 187–198.
- Bonert V, Mirocha J, Carmichael J et al.: Cost-effectiveness and efficacy of a novel combination regimen in acromegaly: A prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 105(9) (2020) dgaa444. doi: 10.1210/clinem/dgaa444. PMID: 32754748.
- Brzana JA, Yedinak CG, Delashaw JB et al.: Discordant growth hormone and IGF-1 levels post pituitary surgery in patients with acromegaly naïve to medical therapy and radiation: what to follow, GH or IGF-1 values? *Pituitary* 15 (2012) 562–570.
- Buchfelder M, van der Lely AJ, Biller BMK et al.: Long-term treatment with pegvisomant: observations from 2090 acromegaly patients in ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol.* 179(6) (2018) 419–427.
- Cardinal T, Collet C, Wedemeyer M et al.: Postoperative GH and Degree of Reduction in IGF-1 Predicts Postoperative Hormonal Remission in Acromegaly. *Front Endocrinol (Lausanne).* 12: (2021) 743052.
- Caron P, Brue T, Raverot G et al.: Signs and symptoms of acromegaly at diagnosis: the physician's and the patient's perspectives in the ACRO-POLIS study. *Endocrine.* 63(1) (2019) 120–129. Erratum in: *Endocrine.* Oct 31 (2018) PMID: 30269264; PMCID: PMC6329724.
- Catnach SM, Anderson JV, Fairclough PD et al.: Effect of octreotide on gall stone prevalence and gall bladder motility in acromegaly. *Gut.* 34(2) (1993) 270–273.
- Chanson P, Salenave S: Acromegaly. *Orphanet J Rare Dis.* 3 (2008) 17.
- Colao A, Bronstein MD, Freda P et al.: Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab.* 99(3) (2014):791–799.

- Coopmans EC, Postma MR, Wolters TLC et al.: Predictors for Remission after Transsphenoidal Surgery in Acromegaly: A Dutch Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 106(6) (2021) 1783–1792.
- Dal J, Leisner MZ, Hermansen K et al.: Cancer incidence in patients with acromegaly: a cohort study and meta-analysis of the literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 103(6) (2018) 2182–2188.
- Fahlbusch R, Kleinberg D, Biller B et al.: Surgical debulking of pituitary adenomas improves responsiveness to octreotide lar in the treatment of acromegaly. *Pituitary.* 20(6) (2017) 668–675.
- Fleseriu M: Clinical efficacy and safety results for dose escalation of somatostatin receptor ligands in patients with acromegaly: a literature review. *Pituitary.* 14(2) (2011) 184–193.
- Fleseriu M, Biller BMK, Freda PU et al.: A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary.* 24(1) (2021) 1–13.
- Fleseriu M, Langlois F, Lim DST et al.: Acromegaly: pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 10(11) (2022) 804–826.
- Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T et al.: Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2(11) (2014) 875–884.
- Gadelha MR, Kasuki L, Lim DST, Fleseriu M: Systemic complications of acromegaly and the impact of the current treatment landscape: an update. *Endocr Rev.* 40(1) (2019) 268–332.
- Giustina A, Mazziotti G, Cannavò S et al.: High-dose and high-frequency lanreotide autogel in acromegaly: A randomized, multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab.* 102(7) (2017) 2454–2464.
- Giustina A, Barkan A, Beckers A et al.: A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly comorbidities: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 105(4) (2020) dgz096. doi: 10.1210/clinem/dgz096. PMID: 31606735.
- Giustina A, Biermasz N, Casanueva FF et al.: Consensus on criteria for acromegaly diagnosis and remission. *Pituitary.* 27(1) (2024) 7–22.
- Holdaway IM, Rajasoorya C: Epidemiology of acromegaly. *Pituitary.* 2 (1999) 29–41.
- Kasuki L, Maia B, Gadelha MR: Acromegaly and colorectal neoplasm: an update. *Front Endocrinol (Lausanne).* 13 (2022) 924952. doi: 10.3389/fendo.2022.924952. PMID: 35795151; PMCID: PMC9251006.
- Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S et al.: Acromegaly: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 99(11) (2014) 3933–3951.
- Madsen M, Fisker S, Feldt-Rasmussen U et al.: Circulating levels of pegvisomant and endogenous growth hormone during prolonged pegvisomant therapy in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 80(1) (2014) 92–100.
- Maione L, Brue T, Beckers A et al.: Changes in the management and comorbidities of acromegaly over three decades: the French Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol.* 176 (2017) 645–655.
- Maione L, Albrici C, Grunenwald S et al.: Variability over repeated measures in patients with acromegaly under long-acting somatostatin receptor ligands. *J Clin Endocrinol Metab.* 107(9) (2022) e3644–e3653.
- Melmed S, Bronstein MD, Chanson P et al.: A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol.* 14(9) (2018) 552–561.
- Neggens SJ, Kopchick JJ, Jørgensen JO, van der Lely AJ: Hypothesis: Extra-hepatic acromegaly: a new paradigm? *Eur J Endocrinol.* 164(1) (2011) 11–16.
- Prencipe N, Bona C, Cuboni D et al.: Biliary adverse events in acromegaly during somatostatin receptor ligands: predictors of onset and response to ursodeoxycholic acid treatment. *Pituitary.* 24(2) (2021) 242–251.
- Rass L, Rahvar AH, Matschke J et al.: Differences in somatostatin receptor subtype expression in patients with acromegaly: new directions for targeted therapy? *Hormones (Athens).* 21(1) (2022) 79–89.
- Ritvonen E, Loyttyniemi E, Jaatinen P et al.: Mortality in acromegaly: a 20-year follow-up study. *Endocr Relat Cancer.* 23(6) (2016) 469–480.
- Rotermund R, Mader MM, Burkhardt T et al.: Real-life analysis of 280 patients with surgically treated acromegaly: a single-center experience from 2008 to 2015. *Neurosurg Focus.* 48(6) (2020) E9.
- Schneider HJ, Sievers C, Saller B et al.: High prevalence of biochemical acromegaly in primary care patients with elevated IGF-1 levels. *Clin Endocrinol (Oxf).* 69(3) (2008) 432–435.
- Slagboom TNA, van Bunderen CC, De Vries R et al.: Prevalence of clinical signs, symptoms and comorbidities at diagnosis of acromegaly: a systematic review in accordance with PRISMA guidelines. *Pituitary.* 26(4) (2023) 319–332.
- Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L et al.: Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med.* 342(16) (2000) 1171–1177.
- Van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ et al.: Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet.* 358(9295) (2001) 1754–1759.
- Zendran I, Gut G, Kałużny M et al.: Acromegaly caused by ectopic growth hormone releasing hormone secretion: a review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 13 (2022) 867965.

3.1	Einleitung	19	3.2.3	Einfluss chronischer Erkrankungen und Inflammation auf das Wachstum	22
3.1.1	Physiologie des postnatalen Längenwachstums ..	20			
3.1.2	Endokrine Regulation des Wachstums: Hypothalamus-Hypophysen-IGF-1-Achse	20	3.3	Diagnostik bei Wachstumsstörungen	22
3.2	Kleinwuchs	21	3.4	Therapie bei Wachstumshormonmangel und Kleinwuchs	23
3.2.1	Definition und Ursachen	21			
3.2.2	Wachstumshormonmangel	21			

Kernaussagen

- **Wachstum** ist ein **sensibler Marker der kindlichen Gesundheit**. Abweichungen, die sich in perzentilenschnellem Wachstum ab dem 2. Lj. zeigen, sollen frühzeitig und standardisiert abgeklärt werden.
- Das kindliche Wachstum verläuft in **Phasen mit unterschiedlicher Wachstumsgeschwindigkeit**. In den ersten beiden Lebensjahren und während der Pubertät ist die Wachstumsgeschwindigkeit deutlich höher als in der Kindheit.
- Eine **standardisierte Messung der Körperhöhe** und die Dokumentation z. B. in Perzentilenkurven sind Grundlage der Diagnostik. Entscheidend für die Beurteilung ist der **Wachstumsverlauf** und die **Wachstumsgeschwindigkeit**.
- Ein **Kleinwuchs/Hochwuchs** liegt vor, wenn die Körperhöhe um > 2 SDS (Standardabweichungen) von den alters- und geschlechtsspezifischen Referenzen abweicht.
- „**Kleine Eltern haben kleine Kinder**“ und **andere Weisheiten**: Die Berechnung der familiären Zielgröße, Anamnese zu familiärem Wachstums- und Pubertätsverlauf und Messung der Körperproportionen (Armspannweite, Ober-/Unterlänge) helfen bei der Differenzierung zwischen Normvarianten, hormonellen und skeletalen Ursachen.
- **Chronische Erkrankungen, Mangelernährung und psychosoziale Belastungen** können zu Wachstumsstörungen und Einschränkungen der hypothalamisch-hypophysären Achse führen.
- Bei **hormoneller Abklärung von Wachstumsstörungen** sollen neben der GH-IGF-1-Achse auch Schilddrüsenfunktion, Pubertätsentwicklung und Kalzium-Phosphat-Stoffwechsel berücksichtigt werden.
- Ein **Wachstumshormonmangel** ist selten; häufiger sind familiärer Kleinwuchs, konstitutionelle Entwicklungsverzögerungen oder chronische Erkrankungen.
- **Wachstumsstörungen** können ein Hinweis auf eine schwere Grunderkrankung (z. B. Hirntumor, Malabsorption) sein und **bedürfen immer einer strukturierten Abklärung**.

3.1 Einleitung

Das Längenwachstum in Kindheit und Jugend unterliegt hormoneller Kontrolle, ist aber kein linearer Prozess, sondern ein komplexes Zusammenspiel genetischer, hormoneller und umweltbedingter Faktoren an der Wachstumsfuge, deren Störungen die Wachstumsgeschwindigkeit verändern. Das **Längenwachstum** stellt deshalb einen **sensiblen Marker** für den allgemeinen Gesundheitszustand bei Kindern und Jugendlichen dar. Die korrekte Bestimmung und (Verlaufs-)Beurteilung der Körperhöhe und des Wachstums sind

daher ein wichtiger Bestandteil jeder körperlichen Untersuchung eines Menschen im Wachstumsprozess.

Die hormonelle Steuerung des postnatalen Wachstums erfolgt wesentlich über die Hypothalamus-Hypophysen-IGF-1-Achse. Wachstumshormon wird pulsatil aus der Hypophyse freigesetzt und entfaltet seine wachstumsfördernden Effekte insbesondere über die Bildung von Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1) in der Leber. Darüber hinaus wirken weitere Hormone, insbesondere Schilddrüsenhormone und Sexualsteroiden, modulierend auf die Wachstumsfuge und beeinflussen Wachstumsgeschwindigkeit und Skelettreifung.

Störungen des Längenwachstums können unterschiedliche Ursachen haben. Neben strukturellen Erkrankungen der Hypothalamus-Hypophysen-Region können auch chronische Erkrankungen, inflammatorische Prozesse oder psychosoziale Belastungen die Aktivität der Wachstumshormon-IGF-1-Achse beeinträchtigen. Darüber hinaus müssen genetische Determinanten, syndromale Erkrankungen und primäre Skeletterkrankungen differenzialdiagnostisch berücksichtigt werden.

3.1.1 Physiologie des postnatalen Längenwachstums

Das postnatale Längenwachstum verläuft nicht gleichmäßig, sondern ist durch charakteristische Wachstumsphasen gekennzeichnet. Das sog. Infancy-Childhood-Puberty (ICP)-Modell ist ein mathematisches Modell zur Beschreibung des postnatalen Wachstums bis zum Schluss der Epiphysenfugen. Es wurde 1989 von Karlberg beschrieben und unterteilt das Wachstum in drei additive Phasen mit jeweils unterschiedlicher Wachstumsgeschwindigkeit die fließend ineinander übergehen (Karlberg 1989):

- Im 1. und z. T. 2. Lj. (= **Infancy**) ist die Wachstumsgeschwindigkeit besonders hoch und wird wesentlich durch pränatale Wachstumsdeterminanten sowie Ernährungsfaktoren beeinflusst.

MERKE

Erst ab dem 2. Lj. „findet“ das Kind seine Perzentile und sollte im Weiteren perzentilentreu wachsen.

- Im weiteren Verlauf der Kindheit (= **Childhood**) nimmt die Wachstumsgeschwindigkeit ab und verläuft relativ konstant. Ein perzentilenschneidendes Wachstum in dieser Phase sollte immer genauer untersucht werden.
- Mit Beginn der Pubertät (= **Puberty**) kommt es zu einem erneuten Anstieg der Wachstumsgeschwindigkeit, dem pubertären Wachstumsschub, der maßgeblich durch Sexualsteroiden vermittelt wird. Der Einfluss an der Epiphysenfuge („Wachstumsfuge“) wird dabei überwiegend durch Östrogene vermittelt; auch bei Jungen entstehen Östrogene lokal durch Aromatisierung von Testosteron zu Östradiol an der Epiphysenfuge. Dies führt letztlich nach Abschluss der pubertären Entwicklung zu einer Verknöcherung der Wachstumsfugen und damit zum Ende des Längenwachstums (Nilsson et al. 2005).

Phasen raschen Längenwachstums werden begleitet von erhöhten Werten für den Knochenstoffwechsel wie die (knochenspezifische) alkalische Phosphatase, Osteocalcin und Desoxypyridinolin oder Pyridinolin.

MERKE

In Phasen raschen Wachstums sind einige Parameter des Knochenstoffwechsels (z. B. alkalische Phosphatase) erhöht. Erst nach Abschluss des Längenwachstums stellen sich adulte Normwerte ein. Dagegen sind Parathormon- und Vitamin-D-Werte wachstumsunabhängig.

Die Epiphysenfugen der langen Röhrenknochen bestehen aus säulenartig angeordneten Knorpelzellen, deren koordinierte Proliferation, Differenzierung und Hypertrophie das longitudinale Knochenwachstum ermöglichen. Histologisch lassen sich innerhalb der Wachstumsfuge verschiedene Zonen unterscheiden: die Reservezone, die Proliferationszone und die Hypertrophiezone.

Die Aktivität der Knorpelzellen wird durch zahlreiche systemische und lokale Faktoren reguliert. Hormonell wirkt insbesondere IGF-1, welches die Proliferation und Differenzierung der Chondrozyten stimuliert, sowie Schilddrüsenhormon und Östrogene (s. o.) auf die Reifung der Wachstumsfuge und damit die Geschwindigkeit des Längenwachstums. Parathormon (PTH)-related Peptide dagegen wirkt inhibierend (Nilsson et al. 2005).

MERKE

Zu einer endokrinologischen Abklärung bei Wachstumsstörung gehören neben der Bestimmung von IGF-1 immer auch die klinische und laborchemische Untersuchung der Pubertätsentwicklung/Gonadenfunktion, der Schilddrüsenfunktion und des Kalzium-Phosphat-Stoffwechsels.

3.1.2 Endokrine Regulation des Wachstums: Hypothalamus-Hypophysen-IGF-1-Achse

Die hormonelle Regulation des postnatalen Längenwachstums erfolgt zunächst über die Hypothalamus-Hypophysen-IGF1-Achse. Wachstumshormon (Growth Hormone, GH) wird in den somatotropen Zellen der Adenohypophyse synthetisiert und pulsatil in den Kreislauf freigesetzt. Die Sekretion wird durch hypothalamische Signale reguliert: Growth Hormone-releasing Hormone (GHRH) stimuliert die GH-Freisetzung, während Somatostatin hemmend wirkt. Zusätzlich beeinflussen metabolische Signale, Schlaf sowie körperliche Aktivität die GH-Sekretion (Yuen et al. 2024).

MERKE

Eine Funktionsstörung im Bereich von Hypothalamus und Hypophyse kann zu einer Störung des Längenwachstums führen.

Die wachstumsfördernden Effekte von GH werden überwiegend über Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) vermittelt. Unter dem Einfluss von GH wird IGF-1 v. a. in der Leber gebildet und in den Kreislauf freigesetzt. Darüber hinaus erfolgt eine lokale IGF-1-Produktion in verschiedenen Geweben, einschließlich der Wachstumsfuge. Die biologische Verfügbarkeit von IGF-1 wird durch spezifische Bindungsproteine reguliert, insbesondere durch IGF-Binding Protein-3 (IGFBP-3), an welches IGF-1 fast vollständig im Blut gebunden ist (Postel-Vinay, Finidori 1995).

Die Wachstumshormonsekretion kann nicht nur durch strukturelle Erkrankungen der Hypothalamus-Hypophysen-Region beeinträchtigt werden. Auch systemische Erkrankungen (inklusive Anorexia nervosa), Inflammation oder psychosoziale Belastungen können zu einer funktionellen Hemmung dieser Achse führen. In solchen Situationen finden sich häufig erniedrigte IGF-1-Spiegel und eine verminderte Wachstumsgeschwindigkeit, obwohl keine primäre Pathologie im Bereich der Hypophyse vorliegt. Zur laborchemischen Einschätzung

wird IGF-1 und IGFBP-3 herangezogen. Eine punktuelle Bestimmung von Wachstumshormon zur Beurteilung der Achse ist wegen der pulsatilen Ausschüttung von Wachstumshormon nicht sinnvoll.

MERKE

Erniedrigte IGF-1-Werte können sowohl bei Wachstumshormonmangel als auch bei chronischen Erkrankungen, Mangelernährung oder psychosozialer Deprivation auftreten und müssen daher immer im klinischen Kontext interpretiert werden.

3.2 Kleinwuchs

3.2.1 Definition und Ursachen

Ein Kleinwuchs liegt vor, wenn die Körperlänge unterhalb der 3. alters- und geschlechtsentsprechenden Perzentile liegt (DGPAED 2023). In Deutschland können die Daten aus den KiGSS-Erhebungen (Neuhauser et al. 2013) als Datengrundlage gewählt werden. Neben klassischen Perzentilenkurven (Beispiel ➤ Abb. 3.2) werden zunehmend digitale Lösungen genutzt bzw. können in die Praxissoftware integriert werden, die auch eine Auswahl der jeweils passenden Referenzpopulation erlauben.

Krankheitsspezifische Wachstumswerte liegen für verschiedene Krankheitsbilder mit eingeschränktem Längenwachstum vor (z. B. Noonan-Syndrom, Achondroplasie etc.). Wichtig für die **Beurteilung des Wachstums** ist aber insbesondere die **Verlaufsbeobachtung** und damit die **konstante Dokumentation und Nutzung einer Systematik**.

Die **Ursachen für einen Kleinwuchs** im Kindes- und Jugendalter sind vielfältig. Einen Überblick gibt ➤ Tab. 3.1.

Tab. 3.1 Wesentliche Ursachen für Kleinwuchs im Kindes- und Jugendalter (mod. n. DGPAED 2023) [W1348-002]	
Konstitutionelle Verzögerung von Wachstum und Pubertät	
Intrauteriner Kleinwuchs (Small for Gestational Age, SGA, ohne Aufholwachstum)	
Syndromale Erkrankungen, z. B.	• Ullrich-Turner-Syndrom (45,X0) • Trisomie 21 • Noonan-Syndrom (mehrere Genloci) • Silver-Russell-Syndrom (Imprinting-Erkrankung) • Mikrodeletionssyndrome • etc.
Primär skeletal bedingte Wachstumsstörungen (häufiger Disproportionierung)	• Achondroplasie u. Hypochondroplasie • SHOX-Defizienz • Osteogenesis imperfecta (bestimmte Formen) • Skelettdysplasien: z. B. spondyloepiphyasäre Dysplasie • Parathormon-Resistenz-Erkrankungen (früher Pseudohypoparathyreoidismus) • etc.
Malnutrition, z. B.	• Mangelernährung (z. B. Anorexia nervosa, Deprivation) • Malabsorption

Tab. 3.1 Wesentliche Ursachen für Kleinwuchs im Kindes- und Jugendalter (mod. n. DGPAED 2023) (Forts.)	
Organische Ursachen einer Wachstumsstörung	• Chronische Erkrankungen (kardial, pulmonal, hepatologisch, gastrointestinal etc.) • Chronische Anämien • Muskuläre u. neurologische Erkrankungen • Chronisch-entzündliche Erkrankungen (rheumatologisch, autoimmunologisch) • Maligne Erkrankungen
Endokrine Erkrankungen	• Wachstumshormonmangel • Hypercortisolismus (endogen, exogen) • Parathormon-Resistenz-Erkrankungen (früher Pseudohypoparathyreoidismus) • Hypothyreose • Diabetes mellitus (Mauriac-Syndrom) • Hypopituitarismus/Hirntumoren mit Bezug zu Hypothalamus/Hypophyse • Störungen des Kalzium-Phosphat-Knochenstoffwechsels
Psychosoziale Ursachen	• Deprivation • Kindesmisshandlung
Iatrogene Ursachen, z. B.	• Glukokortikoid-Therapie • Schädel- u. Ganzkörperbestrahlung • Chemotherapie

3.2.2 Wachstumshormonmangel

Ein isolierter Wachstumshormonmangel (Growth Hormone Deficiency, GHD) ist mit einer geschätzten Prävalenz von 1 : 4000–1 : 10.000 eine seltene Ursache eines Kleinwuchses im Kindesalter.

Zu den wichtigsten angeborenen Ursachen zählen Entwicklungsstörungen der Hypophyse oder des Hypophysenstiels und genetische Veränderungen, die zu einer Störung der Wachstumshormonsekretion oder -wirkung führen. Erworbene Formen entstehen v. a. durch Raumforderungen der Hypothalamus-Hypophysen-Region (z. B. Kraniopharyngeom) oder nach Bestrahlung des ZNS. Eine „Hypophysitis“ im Kindesalter ist eine Rarität und eine Ausschlussdiagnose.

Klinisch kann sich ein Wachstumshormonmangel im Neugeborenenalter durch Hypoglykämien und einen verlängerten Neugeborenenikterus zeigen. Im Kindesalter zeigt sich bei nicht erkanntem oder erworbenem GH-Mangel eine verminderte Wachstumsgeschwindigkeit mit Abknicken der Wachstumskurve („perzentilschneidendes Wachstum“). Die Bestimmung und Beachtung der Wachstumsgeschwindigkeit ist daher für die Beurteilung des kindlichen Wachstums wichtig. Im Schulalter liegt die Wachstumsgeschwindigkeit bei etwa 5–6 cm/J. Werte < 4 cm/J. sollten Anlass zu einer weiteren Abklärung geben. Parallel zu einer verlangsamten Wachstumsgeschwindigkeit findet sich häufig ein verzögertes Knochenalter, das über ein Röntgenbild der linken Hand bestimmt werden kann. Die diagnostische Abklärung bei V. a. das Vorliegen eines Wachstumshormonmangels sollte möglichst durch pädiatrische Endokrinologien erfolgen. Bei nachgewiesenem GH-Mangel ist ein MRT mit Darstellung der Hypophyse obligat, um strukturelle Ursachen nicht zu übersehen (Arlieen-Søborg et al. 2025).

MERKE

Ein Kleinwuchs ist häufig – ein Wachstumshormonmangel im Kindesalter ist selten. Die Abklärung bei Kleinwuchs folgt einem Stufenschema (> Kap. 3.3). Eine Bestimmung von unstimuliertem Wachstumshormon ist aufgrund der pulsativen Freisetzung nicht sinnvoll.

Deutlich häufiger als ein Wachstumshormonmangel sind andere Ursachen eines Kleinwuchses (> Tab. 3.1), die in der klinischen Praxis berücksichtigt werden müssen. Hierzu zählen insbesondere die **familiäre Disposition zu kleinen Körperhöhen** (genetisch bedingte niedrige Zielgröße bei normaler Wachstumsgeschwindigkeit) und die **konstitutionelle Entwicklungsverzögerung** mit verzögertem Knochenalter und spätem Pubertätseintritt (häufig ebenfalls familiär bedingt). Während die familiäre Disposition zu kleinen Körperhöhen einfach anhand der Körperhöhen der Eltern ermittelt werden kann (genetische Zielgröße) ist die konstitutionelle Entwicklungsverzögerung eine Ausschlussdiagnose, die z. B. bei anamnestisch spätem Pubertätseintritt der Eltern (z. B. spätes Menarchealter der Mutter) vermutet werden kann. Weitere häufigere Ursachen eines Kleinwuchses in der Praxis sind:

- Chronische Erkrankungen (z. B. chronisch-entzündliche Darm-erkrankungen, Zöliakie, Nieren- oder Herzkrankheiten)
- Endokrine Erkrankungen wie Hypothyreose oder Störungen der Pubertätsentwicklung
- Syndromale Ursachen, z. B. Turner-Syndrom oder Noonan-Syndrom
- Primäre Skeletterkrankungen (Skelettdysplasien, einige Fragilitäts-erkrankungen)
- Mangelernährung oder psychosoziale Deprivation

3.2.3 Einfluss chronischer Erkrankungen und Inflammation auf das Wachstum

Chronische Erkrankungen gehören zu den häufigeren Ursachen eines verminderten Längenwachstums im Kindesalter. Besonders bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen kann es zu einer Störung der Wachstumshormon-IGF-1-Achse kommen. Proinflammatorische Zytokine wie Interleukin-1, Interleukin-6 oder Tumornekrosefaktor- α beeinflussen sowohl die GH-Sekretion als auch die periphere Wirkung von Wachstumshormon.

Ein wichtiger Mechanismus ist die Entwicklung einer funktionellen Wachstumshormonresistenz. Trotz normaler GH-Spiegel ist die Wirkung von GH in den Zielgeweben vermindert, wodurch die hepatische IGF-1-Produktion reduziert ist, und erniedrigte IGF-1-Spiegel resultieren. Zusätzlich können Entzündungsprozesse direkt die Aktivität der Wachstumsfuge beeinträchtigen.

Klinisch zeigt sich meist eine verminderte Wachstumsgeschwindigkeit, die häufig mit der Aktivität der Grunderkrankung korreliert. Typische Beispiele sind chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Zöliakie oder chronische Nierenerkrankungen (Walters, Griffiths 2009, Forbes et al. 2017). Therapeutisch steht die Behandlung der Grunderkrankung im Vordergrund.

MERKE

Bei Kindern mit chronischen Erkrankungen und Wachstumsverlangsamung sollte neben Ernährungsfaktoren auch eine funktionelle Störung der GH-IGF-1-Achse berücksichtigt werden und eine frühzeitige Zuweisung in die pädiatrische Endokrinologie erfolgen.

3.3 Diagnostik bei Wachstumsstörungen

Die korrekte und standardisierte Messung der Körperhöhe mit geeichten Messgeräten ist die Basis für Diagnostik und Verlaufskontrollen. Bei Kindern < 2 J. erfolgt die Messung der Körperlänge im Liegen, z. B. in einer Messschale. Bei älteren Kindern und Jugendlichen wird die Körperhöhe im Stehen am Stadiometer bestimmt. Dabei ist, wie in > Abb. 3.1 beispielhaft dargestellt, auf eine aufrechte Körperhaltung, gestreckte Knie, eine parallele Fußstellung und eine korrekte Kopfposition (Frankfurter Horizontale) zu achten.

Entscheidend für die Beurteilung des Wachstums ist der Verlauf und die Wachstumsgeschwindigkeit (angegeben in cm/J.), der günstig z. B. in Perzentilenkurven dargestellt werden kann (> Abb. 3.2). Einzelmessungen sind nur begrenzt aussagekräftig. Orientierend für den bisherigen Wachstumsverlauf kann z. B. das „gelbe Untersuchungsheft“ ebenso herangezogen werden, wie eine von den Eltern erhobene Dokumentation, sofern die Methodik der Messungen gleichbleibend und verlässlich ist.

Neben dem Wachstumsverlauf wird die genetische/familiäre Zielgröße anhand der Körpergröße der Eltern berechnet, um die aktuelle Körperhöhe im familiären Kontext einordnen zu können.

ALS FAUSTREGEL GILT

„Faustformel“ für die familiäre Zielgröße: Mittelwert von Körperhöhe Mutter und Vater: $-6,5$ cm bei Mädchen, $+6,5$ cm bei Jungen; Referenzspanne ± 8 cm.

Neben der Körperhöhe können Körperproportionen wichtige Hinweise auf die Ursache eines Kleinwuchses liefern. Zur Beurteilung können die Armspanne und die Sitzhöhe (zur Beurteilung der Ratio Ober- und Unterlänge) gemessen werden. Eine verkürzte Armspannweite oder ein verändertes Verhältnis von Ober- zu Unterlänge kann auf skeletale Ursachen wie Skelettdysplasien oder unzureichendes Wachstum der Wirbelkörper hinweisen, während bei hormonellen Ursachen die Körperproportionen i. d. R. erhalten bleiben.

Wenn bei Kleinwuchs weiterführende Diagnostik notwendig wird, gehören dazu die radiologische Bestimmung des Knochenalters der linken Hand sowie eine orientierende Labordiagnostik zum Ausschluss häufiger Ursachen einer Wachstumsstörung. Dazu zählen neben den oben genannten hormonellen Parametern (Schilddrüsenfunktion, Kalzium-Phosphat-Stoffwechsel und IGF-1/IGFBP-3) auch Screeningparameter zum Ausschluss einer chronischen, entzündlichen oder malabsorptiven (z. B. Zöliakie) Erkrankung (Collett-Solberg et al. 2019; Mameli et al. 2024).

Reihenfolge der diagnostischen Schritte bei einer Kleinwuchsabklärung:

1. Standardisierte Messung der Körperhöhe und des Körpergewichts und Einordnung

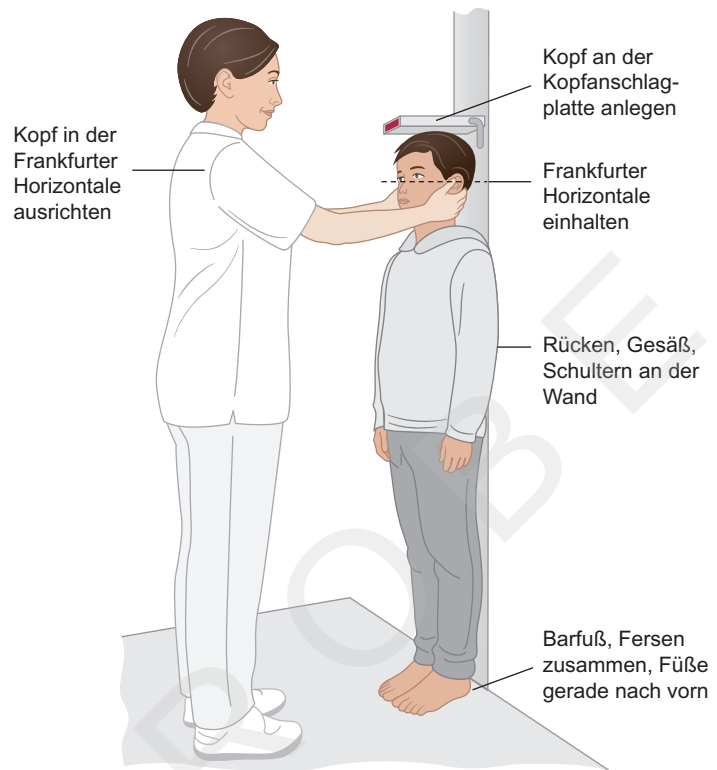


Abb. 3.1 Richtige Positionierung zur Messung der Körperhöhe am Stadiometer [L231]

2. Verlaufsbeurteilung des bisherigen Wachstums, inklusive Geburtslänge/-gewicht
3. Bestimmung der familiären Zielgröße anhand der Elterngrößen
4. Familienanamnese: Pubertätseintritt und Verlauf bei den Eltern/Geschwistern
5. Anamnese: Hinweis auf chronische Erkrankungen, psychosoziale Belastungen
6. Körperliche Untersuchung: Körperproportionen, Stigmata, Krankheitszeichen
7. Bestimmung Skeletalter
8. Laborchemische Diagnostik
9. Weitere Diagnostik: (molekular-)genetische Diagnostik, endokrinologische Funktionstestungen

3.4 Therapie bei Wachstumshormonmangel und Kleinwuchs

Die Therapie einer Wachstumsstörung richtet sich grundsätzlich nach der zugrunde liegenden Ursache. Sofern möglich steht zunächst die Behandlung einer Grunderkrankung im Vordergrund. Nach erfolgreicher Therapie chronischer Erkrankungen, etwa einer Zöliakie, chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen oder einer Hypothyreose, kann sich das Längenwachstum wieder normalisieren. Auch eine Verbesserung des Ernährungszustands oder der psychosozialen Situation kann zu einer Normalisierung der Wachstumsgeschwindigkeit führen.

Eine Therapie mit rekombinantem Wachstumshormon ist bei gesichertem Wachstumshormonmangel zulasten der gesetzlichen

Krankenkassen möglich. Hierfür ist aktuell der Nachweis einer unzureichenden Stimulation von Wachstumshormon in mind. 2 unabhängigen standardisiert durchgeführten Funktionstestungen notwendig. Eine Testung sollte nur bei a priori bestehendem V. a. den (seltenen!) Wachstumshormonmangel durchgeführt werden, um falsch positive Befunde zu vermeiden. Die Testungen erfolgen i. d. R. in pädiatrisch-endokrinologischen Einheiten nach vorgegebenen Protokollen (Collett-Solberg et al. 2019; Woelfle et al 2024).

Neben einem Wachstumshormonmangel bestehen weitere zugelassene Indikationen, u. a. beim Turner-Syndrom, bei Kindern mit intrauteriner Wachstumsrestriktion (SGA) ohne ausreichendes Aufholwachstum, bei chronischer Nierenkrankheit, bei SHOX-Defizienz sowie beim Prader-Willi-Syndrom. Die Behandlung erfolgt i. d. R. durch tägliche oder wöchentliche s. c. Injektionen mit rekombinantem Wachstumshormon.

Während der Therapie wird das Wachstum regelmäßig (mind. 6-monatlich) klinisch überwacht. Dabei sind insbesondere die Entwicklung der Wachstumsgeschwindigkeit, die Bestimmung der IGF-1-Spiegel sowie mögliche Nebenwirkungen zu berücksichtigen. Eine adäquate Therapie führt i. d. R. zu einer deutlichen Zunahme der Wachstumsgeschwindigkeit innerhalb der ersten Monate der Behandlung.

MERKE

Eine Wachstumshormontherapie ist nur bei nachgewiesenem GH-Mangel und wenigen ausgewählten Indikationen als Kassenleistung möglich. Die Indikationsstellung und Therapie erfolgen i. d. R. in spezialisierten pädiatrisch-endokrinologischen Zentren.

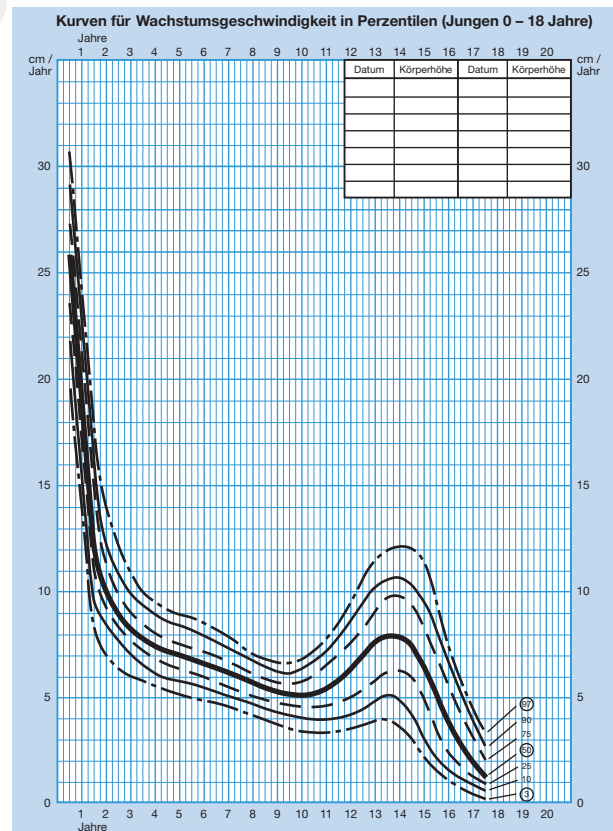
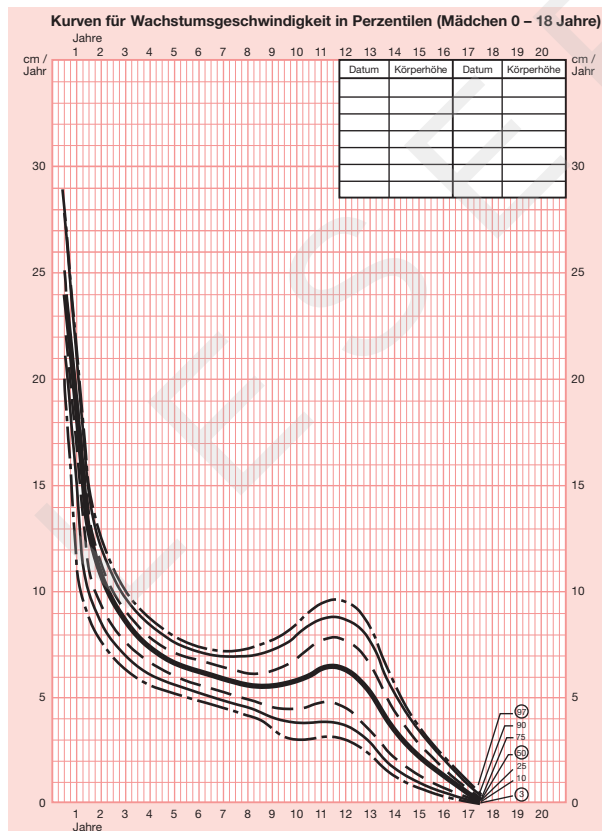
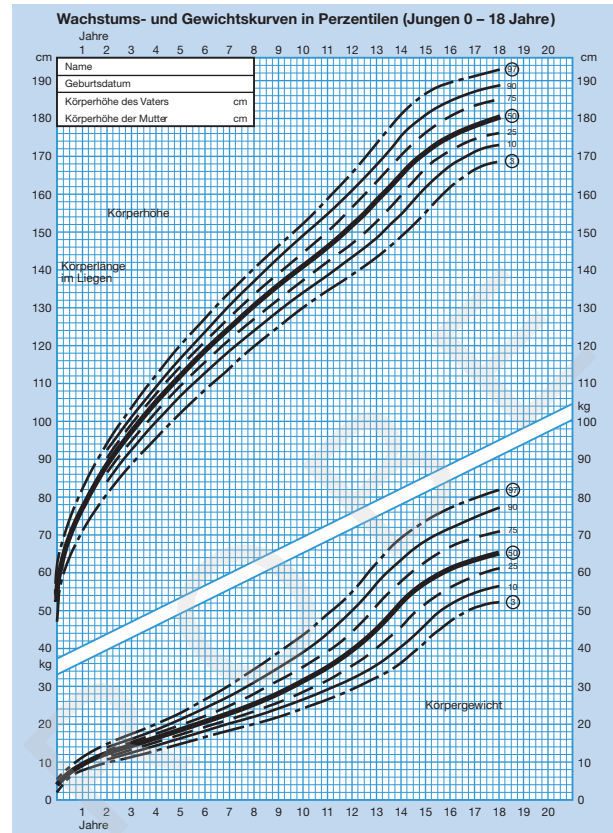
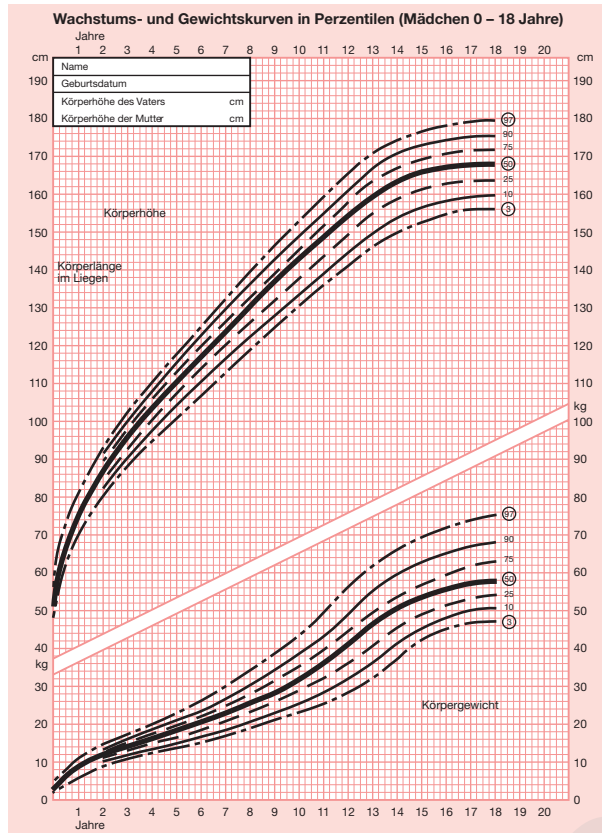


Abb. 3.2 Schematische Darstellung von Wachstumskurven. für Jungen (blau) und Mädchen (pink). Die oberen Kurven geben die Perzentilen für Körperhöhe und Körpergewicht wieder, im unteren Teil ist die Wachstumsgeschwindigkeit abgebildet, nach Lothar Reinken und Gerta v. Oost: Klin. Pädiatr. 204, 129-133 (1992). [0889]

Wichtig für die Praxis

- **Perzentilenkreuzendes Wachstum** nach dem 2. Lj. sowie Klein- oder Hochwuchs bedürfen einer diagnostischen Abklärung.
- Zur **Basisdiagnostik** gehören:
 - Messung der Körperlänge/-höhe und Beurteilung des Wachstumsverlaufs
 - Bestimmung der familiären Zielgröße
 - Erhebung des familiären Wachstumsmusters
 - Ausschluss chronischer Erkrankungen
 - Laborchemisch: Schilddrüsenfunktion, IGF-1, ggf. weitere Basisparameter (z. B. Blutbild, Entzündungsparameter, Zöliakieserologie, Kalzium-Phosphat-Stoffwechsel)
- Bei V. a. eine skeletale Ursache von Wachstumsstörungen ist eine **radiologische Diagnostik** (insbesondere Bestimmung des Knochenalters) sinnvoll.
- Lässt sich keine Ursache identifizieren oder besteht der V. a. eine endokrine Störung, sollte eine **pädiatrisch-endokrinologische Abklärung** erfolgen.

LITERATUR

- Arlén-Søborg MC, Radovick S, Boguszewski MCS et al.: Consensus and controversies about diagnosing GH deficiency: a Delphi survey by the GH research society. *Pituitary*. May 7 28(3) (2025) 57. doi: 10.1007/s11102-025-01526-z.
- Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF et al.: Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. *Horm Res Paediatr*. 92(1) (2019) 1–14.

Deutsche Gesellschaft für pädiatrische und adoleszente Endokrinologie und Diabetologie (DGPAED): S1-Leitlinie Kleinwuchs. Version 3.0. Stand 22.03.2023. AWMF-Reg.-Nr. 174-004. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/174-004>.

Forbes A, Escher J, Hébuterne X et al.: ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr*. Apr;36(2) (2017) 321–347.

Karlberg J: A biologically-oriented mathematical model (ICP) for human growth. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 350 (1989) 70–94.

Mameli C, Guadagni L, Orso M et al.: Epidemiology of growth hormone deficiency in children and adolescents: a systematic review. *Endocrine*. Jul;85(1) (2024) 91–98.

Neuhauser H, Schienkiewitz A, Rosario AS et al.: Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der KiGGS-Studie. Berlin: Robert Koch-Institut (2013).

Nilsson O, Marino R, De Luca F et al.: Endocrine regulation of the growth plate. *Horm Res*. 64(4) (2005) 157–165.

Postel-Vinay MC, Finidori J: Growth hormone receptor: structure and signal transduction. *Eur J Endocrinol*. Dec;133(6) (1995) 654–659.

Reinken L, van Oost G: Longitudinale Körperentwicklung gesunder Kinder von 0 bis 18 Jahren. Körperlänge/-höhe, Körpergewicht und Wachstumsgeschwindigkeit. *Klin Padiatr*. 1992;204(3):129–133. doi:10.1055/s-2007-1025337

Walters TD, Griffiths AM: Mechanisms of growth impairment in pediatric Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. Sep;6(9) 8 (2009) 513–523.

Woelfle J, Schnabel D, Binder G: The Treatment of Growth Disorders in Childhood and Adolescence. *Dtsch Arztebl Int*. Feb 9;121(3) (2024) 96–106.

Yuen KCJ, Hjortebjerg R, Ganeshalingam AA et al.: Growth hormone/insulin-like growth factor I axis in health and disease states: an update on the role of intra-portal insulin. *Front. Endocrinol*. 15 (2024) 1456195.

Therapie-Handbuch - Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel

Matthias M. Weber / Klaus G. Parhofer (Hrsg.)



2026.
422 Seiten, 80 farb. Abb., Kartoniert
€ (D) 54,00
ISBN 9783437238574

Praxisrelevante Therapieempfehlungen nach dem aktuellen State of the Art

Übersichtlich und komprimiert finden Sie in der Reihe **Therapie-Handbuch** neueste und bewährte Therapieoptionen und Behandlungsstrategien für allgemeinmedizinische und internistische Arztpraxen sowie die stationäre Versorgung. Wir unterstützen Sie dabei, die passende und effektivste Therapie auszuwählen, um Ihre Patientinnen und Patienten optimal behandeln zu können.

Unser Plus für Sie:

- Praktische, prägnante Handlungsanweisungen
- Mehr Sicherheit durch Berücksichtigung der aktuellen Leitlinien
- Übersichtliche Algorithmen und Tabellen
- Einprägsame und komprimierte Aufbereitung der Inhalte, u.a. mit Kernaussagen, Merke- und Cave-Kästen
- Interdisziplinäre, gesicherte und allgemein akzeptierte Therapieempfehlungen und -richtlinien
- Verständliche Darstellung organbezogener und fachübergreifender Therapieansätze
- Spezielle Hinweise für alle, die das Wissen gleich anwenden und umsetzen wollen, finden Sie am Ende eines jeden Kapitels unter der Rubrik „Wichtig für die Praxis“

Das **Therapie-Handbuch Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel** informiert umfassend und anschaulich über die wichtigsten Erkrankungsbilder, Therapien und Syndrome.

Das Buch ist in folgende Hauptgliederungspunkte unterteilt:

- I Hypothalamus und Hypophyse
- II Schilddrüse und Nebenschilddrüse
- III Nebenniere
- IV Knochenstoffwechsel und Kalziumregulation
- V Geschlechtsorgane
- VI Weitere endokrinologische Erkrankungen
- VII Diabetes mellitus
- VIII Weitere stoffwechselbedingte Erkrankungen

Dieses Buch richtet sich an:

- Fachärzte für Allgemeinmedizin, sowohl niedergelassene als auch in der Klinik tätige.
- Fachärzte für Innere Medizin
- Weiterbildungsassistenten der Allgemeinmedizin und Inneren Medizin

Stand: Sept.-26, Irrtümer und Preisänderungen vorbehalten.
€-Preise gültig in Deutschland inkl. MwSt., ggf. zzgl. Versandkosten.



elsevier.de